

(1) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際特許局(43) 国際公開日
2002年2月21日(21.02.2002)(10) 国際公開番号
WO 02/14513 A1

(51) 国際特許分類番号:
C12N 1/512, C12N 1/447,
G01N 3/350, 3/315, A61K 3/171, 3/300, 4/500, 4/800,
A61P 25/00, 25/10, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00, A61K
31/475, C07D 47/04, A61K 31/475, 31/55, C07D
23/16, A61K 31/4025, C07D 207/02

(21) 国際出願番号:
PCT/JP2001/00599

(22) 国際出願日:
2001年8月10日(10.08.2001)

(23) 国際出願の言語:
日本語

(16) 国際公開の言語:
日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-247968 2000年8月10日(10.08.2000) JP

(31) 出願人・米国を除く全ての指定国について:
株式会社(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
INC., RR, BY, NZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

(52) 発明の題名: 依木芳男 (MATSUMOTO, Yoshiro) (JP); 依木芳男 (MATSUMOTO, Yoshiro) (JP); 〒305-0003 大阪府岸和田市中区赤井町
1丁目1番地 (JP); 依木芳男 (MATSUMOTO, Yoshiro) (JP); 〒532-0033 大阪府大阪市淀川区
新島5丁目14番9-49号 (JP); 〒565-0836 大阪府吹田市佐
寺1-1-12-302 Osaka (JP); 依 正明 (MORI, Masahiko)
(JP); 〒305-0821 宮城県栗原市日立8番地5
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 青山 哲、外(AOYAMA, Tetsuo et al.) 〒
540-0001 大阪府大阪市中央区深江1丁目3番7号 IMP
ビル 青山特許事務所 (Osaka) (JP).

(75) 指定国: 国内外: AE, AG, AL, AT, AU, AZ, DA, BR,
BG, BY, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT,

(54) 発明の名称: ポリペプチドの用途

(55) Abstract: Use of a polypeptide having a ligand activity to sensory epithelium neuropeptide-like receptor (SENR) which is a G protein-coupled receptor protein and DNA encoding the same. Drugs against attention deficit disorder or narcolepsy containing the polypeptide having a ligand activity to SENR or its salt; and a method of treating a compound having an activity against attention deficit disorder or narcolepsy, a compound having an activity against anxiety, depression, insomnia, schizophrenia or fear or salts thereof characterized by using the above-described polypeptide, its precursor protein or its salt.

(57) 要約:

G蛋白質共役型レセプター蛋白質であるSENR (sensory epithelium neuropeptide-like receptor)に対するリガンド活性を有するポリペプチドおよびこれをコードするDNAの用途を提供する。さらにSENRに対するリガンド活性を有するポリペプチドまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、上記ポリペプチド、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を用いることを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング方法などを提供する。

DM, DZ, EC, EE, ES, EL, GR, GD, GE, GL, GM, HR, IJU,
IJU, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, IC, IJ, IJ, IJ, S, IJ,
IJ, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, MZ, NJ, NJ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SU, SK, SI, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(64) 標定図(添付): ARIP1 特許 (GL, GM, NF, LS, MW,
MZ, SD, SJ, SZ, TZ, UO, ZW)、ユーラシア特許 (AM
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM, ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT),
のガイドシートノートを添付。

(65) 送付公開書類:
— 国際検査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期施行される各ページガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語」を参照。

添付公開書類については、定期施行される各ページガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語」を参照。

明細書

ボリペプチドの用途

技術分野

本発明は、G蛋白質共役型レセプターであるGPR14 (SENR) [sensory epithelium neuropeptide-like receptor]に対するリガンド活性を有するボリペプチドおよびこれをコードするDNAの用途などに関する。

背景技術

多くのホルモンや神経伝達物質は細胞膜に存在する特異的なレセプターを通して生体の機能を調節している。これらのレセプターの多くは井戸型である。guanine nucleotide-binding protein (以下、G蛋白質と略称する場合がある) の活性化を通じて細胞内のシグナル伝達を行い、また7個の膜貫通領域を有する

井戸型構造をもつていることから、G蛋白質共役型レセプターあるいは7回膜貫通型レセプターと総称される。

オーファンG蛋白質共役型レセプターとして報告されているものの一つにSERがいる(Tal, M. et al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-759, 1995)。SENRはソマトスタンレセプター (SSTR4) と低いホモロジーがあるが、そのリガンドが何であるのかはこれまで不明であった。なお、Marchese, A.らによって報告されたGPR14 (Marchese, A. Genomics, 29, 335-344, 1996) はSENRと同一のレセプターである。最近、この受容体のリガンドがウロテンシンII(urotensin II)であることが複数のグループから報告された (Davenport, A.P. and Maguire, J.J., Trends Pharmacol Sci. 21, 80-82, 2000)。

発明の開示

(発明が解決しようとする技術的課題)

中枢神経系、循環器系、生殖器系、免疫系、消化器、泌尿器系器官、感覺器官等で発現しているG蛋白質共役型レセプターであるGPR14 (SENR) に対するリガンドは、医薬として有用であると考えられる。その機能については循環器系に関する報告 (Ames, R.S. et al, Nature, 401, 282-286, 1999) があるが、それ以外の作用に関する報告はない。

5

(解決手段)

本発明者は、GPR14 (SENR) に対するリガンドをラットの脳室内に投与し、自発的行動量および立ち上がり行動量、高架式十字迷路等の測定を指標に、該レセプター蛋白質 (GPR14 (SENR)) がリガンドとして認識するポリペプチドの作用、機能を明らかにすることに成功した。

10

さらに、本発明者は、該活性因子であるリガンドを用いて抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物のスクリーニングを行なうことができることを見いだした。

15

すなわち、本発明は、
(1) 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、

(2) 実質的に同一のアミノ酸配列が配列番号：2、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：18、配列番号：19、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28または配列番号：29で表されるアミノ酸配列である上記(1)記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、
(3) 上記(1)記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAを

20

含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、
(4) DNAが配列番号：12、配列番号：13、配列番号：34、配列番号：20、配列番号：21、配列番号：25、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32または配列番号：33で表される塩基配列を含有するDNAである上記(3)記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、
(5) 上記(1)記載のポリペプチドの前駆体タンパク質もしくはそのアミドも

2

等で発現しているG蛋白質共役型レセプターであるGPR14 (SENR) に対するリガンドは、医薬として有用であると考えられる。その機能については循環器系に関する報告 (Ames, R.S. et al, Nature, 401, 282-286, 1999) があるが、それ以外の作用に関する報告はない。

しくはそのエスティルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、

(6) 配列番号：7、配列番号：8、配列番号：14、配列番号：17または配列番号：23で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有する上記(5)記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、

(7) 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエスティルまたはその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を用いることを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング方法、

(8) 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエスティルまたはその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を含有してなる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング用キット、

(9) 上記(7)記載のスクリーニング方法または上記(8)記載のスクリーニング用キットを用いて得られる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩、

(10) 上記(9)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(11) 上記(1)記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いることとを特徴とする、注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖診断方法、

(12) 上記(1)記載のポリペプチドまたは上記(5)記載の前駆体タンパク

質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエスティルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(13) 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエスティルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(14) 上記(1)記載のポリペプチドまたは上記(5)記載の前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエスティルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断剤、

(15) 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエスティルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断剤、

(16) 配列番号：34で表される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(SNP)を含有してなる診断剤、

(17) 注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断剤である上記(16)記載の診断剤、

(18) 配列番号：34で表される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(SNP)を解析することを特徴とする注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断方法、

(19) GPR14アゴニストからなる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤、

(20) GPR14アンタゴニストからなる抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(21) GPR14アンタゴニストが、式(Ia)：

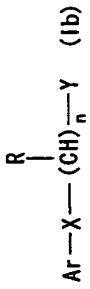
(22) GPR14アゴニストが、式(Ib)：

(23) GPR14アゴニストが、式(Ic)：

(24) GPR14アゴニストが、式(Id)：

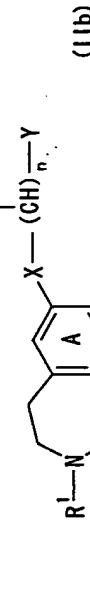
(25) GPR14アゴニストが、式(Id')：

(1a)



式中、Arは置換されてもよいアリール基を示し、Xは直錐部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なるてもよく、またRはArまたはAr'の置換基と結合して環を形成してもよく、Yは置換されてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す】で表される化合物またはその塩である上記(2.0)記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、(2.4) CPR14アンゴニストが、式(1-1b)：

(32) GPR14アンタゴニストが、式(11a)：



[式中、A''] は置換基 R'' 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B'' は置換されていてもよい 5 ～ 8員環を、X'' は置換部分の原子数が 1 ～ 4 の 2 個の基を、R''' は置換されたアミノ基を、R'''' は置換されていてもよい複数置換基を、R'''' は置換されていてもよい成炭水素基、置換されていてもよい複数置換基、ニトロ基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R''''-Y''- で表される基（式中、Y'' は酸素原子または酸化されていてもよい複数置換質原子を、R'''' は置換されていてもよい成炭水素または置換されていてもよい複数置換基を示す）を示す] で表される化合物またはその塩である上記 (20) 式記載の約不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、
 (23) CPD14アンタゴニストが、式 (1) :

[式中、A'・B'は置換されていてもよいベンゼン環を、B''は置換されてもよい6～8員環を、X'は直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R'・R''は置換されていてもよいアミノ基を、R'''は置換されていてもよい環状基を示す]で表された化合物またはその塩である上記(20)記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは恐怖剤、抗精神病剤が、式(I-1a)：

$$\begin{array}{c}
 \text{(11a)} \\
 \text{B}^{\text{a}} \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{R}^{\text{1a}}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{N}-\text{X}^{\text{a}}-\text{R}^{\text{2a}}
 \end{array}$$

[式中、A^{•+} は置換基 R¹ 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B[•] は置換されていてもよい 5 ～ 8員環を、X[•] は官能部分の原子数が 1 ～ 4 の 2 倍の基を、R¹・¹ は置換されたアミノ基を、R²・² は置換されていてもよい複環状基を、R³・³ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴・⁴ 基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁵・⁵ 基を示す] で表される基（式中、Y[•] は酸素原子または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す】で表される化合物またはその塩である上記（20）記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

6

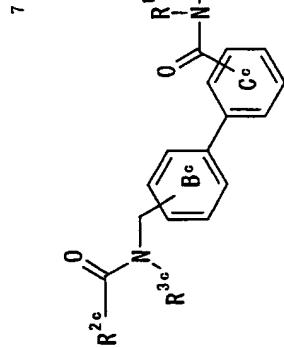
10

50

10

6

10



[式中、R¹。は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹。およびX^cは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹。およびX^cは結合して環を形成してもよく、A^cは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R²。は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³。は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B^c。県はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す】で表される化合物またはその塩である上記（20）記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、（26）哺乳動物に対して、GPR14アゴニストの有効量を投与することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレプシー予防・治療方法、（27）注意欠陥障害もしくはナルコレプシー予防・治療剤を製造するためのGPR14アゴニストの使用、

(28) 哺乳動物に対して、GPR14アントゴニストの有効量を投与することを特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療方法、（29）不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療剤を製造するためのGPR14アントゴニストの使用などに関する。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1における、10 nmol配列番号：9で表わされるポリペプチドの側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

8

図2は、実施例2におけるポリペプチド(配列番号：9)(1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図3は、実施例3におけるポリペプチド(配列番号：9)(1 nmolまたは10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=27、配列番号：9で表わされるポリペプチド(1 nmol):n=9、配列番号：9で表わされるポリペプチド(10 nmol):n=10)。

図4は、実施例4におけるポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およびPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与に対するジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。A)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量変化におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。B)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およよUTPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与による累積行動量におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。各値は平均値SEMを示す(ポリペプチド(配列番号：9):n=10、ジアゼパム+ポリペプチド(配列番号：9):n=10、PACAP38:n=8、ジアゼパム+PACAP38:n=8)。* p < 0.05, Dunnett

図5は、実施例5の試験で用いた高架式十字迷路の概略図を示す。

図6は、実施例5における10nmolポリペプチド(配列番号：9)の側臍室内投与による高架式十字迷路試験の結果(A)図はClosed armへの進入回数、B)図はopen armへの進入回数、およびC)図はopen armでの滞在時間)を示す。各値は平均値SEM(n=10)を示す。* p < 0.05, Dunnett

図7は、実施例7におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol、0.3 nmolまたは3 nmol)の側臍室内投与によるホールボード試験の結果を示す。A)図は累積自発的行動量(5分間)を示す。B)図はのぞき込み回数(5分間)を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=18、ポリペプチド(配列番号：9)0.1 nmol:n=10、ポリペプチド(配列番号：9)0.3 nmol:n=17、ポリペプチド(配列番号：9)3 nmol:n=8)。* p < 0.05, ** p < 0.01, Dunnett

9

図8は、実施例2におけるポリペプチド(配列番号：9)(1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図9は、実施例3におけるポリペプチド(配列番号：9)(1 nmolまたは10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=27、配列番号：9で表わされるポリペプチド(1 nmol):n=9、配列番号：9で表わされるポリペプチド(10 nmol):n=10)。

図10は、実施例4におけるポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およびPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与に対するジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。A)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量変化におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。B)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およよUTPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与による累積行動量におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。各値は平均値SEMを示す(ポリペプチド(配列番号：9):n=10、ジアゼパム+ポリペプチド(配列番号：9):n=10、PACAP38:n=8、ジアゼパム+PACAP38:n=8)。* p < 0.05, Dunnett

図11は、実施例5の試験で用いた高架式十字迷路の概略図を示す。

図12は、実施例5における10nmolポリペプチド(配列番号：9)の側臍室内投与による高架式十字迷路試験の結果(A)図はClosed armへの進入回数、B)図はopen armへの進入回数、およびC)図はopen armでの滞在時間)を示す。各値は平均値SEM(n=10)を示す。* p < 0.05, Dunnett

図13は、実施例7におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol、0.3 nmolまたは3 nmol)の側臍室内投与によるホールボード試験の結果を示す。A)図は累積自発的行動量(5分間)を示す。B)図はのぞき込み回数(5分間)を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=18、ポリペプチド(配列番号：9)0.1 nmol:n=10、ポリペプチド(配列番号：9)0.3 nmol:n=17、ポリペプチド(配列番号：9)3 nmol:n=8)。* p < 0.05, ** p < 0.01, Dunnett

10

図14は、実施例4におけるポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図15は、実施例5におけるポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およびPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与に対するジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。A)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量変化におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。B)図はポリペプチド(配列番号：9)(10 nmol)およよUTPACAP38(3 nmol)の側臍室内投与による累積行動量におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。各値は平均値SEMを示す(ポリペプチド(配列番号：9):n=10、ジアゼパム+ポリペプチド(配列番号：9):n=10、PACAP38:n=8、ジアゼパム+PACAP38:n=8)。* p < 0.05, Dunnett

図16は、実施例6におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図17は、実施例7におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図18は、実施例8におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図19は、実施例9におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図20は、実施例10における、10 nmol配列番号：9で表わされるポリペプチドの側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=10、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図21は、実施例11におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図22は、実施例12におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図23は、実施例13におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図24は、実施例14におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=17、配列番号：9で表わされるポリペプチド:n=10)。

図25は、実施例15におけるポリペプチド(配列番号：9)(0.1 nmol)の側臍室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図はのぞき込み回数(5分間)を示す。各値は平均値SEMを示す(PBS:n=18、ポリペプチド(配列番号：9)0.1 nmol:n=10、ポリペプチド(配列番号：9)0.3 nmol:n=17、ポリペプチド(配列番号：9)3 nmol:n=8)。* p < 0.05, ** p < 0.01, Dunnett

9

図8は、実施例8におけるポリペプチド(配列番号：9) (10 nmol) およびCRF (1 nmol)の血漿中ACTH量に対する影響を示す(PBS; n=8, ポリペプチド(配列番号：9) 10 nmol; n=7, CRF 1 nmol; n=8)。** p < 0. 0 1, Dunnett

発明の好ましい実施の形態

本明細書において、「実質的に同一」とはポリペプチドまたはタンパク質の活性、例えば、リガンドと受容体(GPR1.4 (SENTR))の結合活性、生理性な特性などが、実質的に同じことを意味する。アミノ酸の置換、欠失、付加あるいは挿入はしばしばポリペプチドまたはタンパク質の生理的な特徴に大きな変化をもたらさないが、こうした場合その置換、欠失、付加あるいは挿入を施されたポリペプチドは、そうした置換、欠失、付加あるいは挿入されないと実質的に同一である。該アミノ酸配列中のアミノ酸の活性が異なるとこれらのクラスのうち他のアミノ酸類から選ぶことができる。非極性(疎水性)アミノ酸としては、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メオニンなどが挙げられる。極性(中性)アミノ酸としてはグリシン、セリン、スレオニン、システィン、チロシン、アスパラギン、グルタミンなどが挙げられる。陽電荷をもつ(塩基性)アミノ酸としてはアルギニン、リジン、ヒスチジンなどが挙げられる。負電荷をもつ(酸性)アミノ酸としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などが挙げられる。

本明細のポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩は、GRP1.4 (SENTR)に対するリガンドであり、具体的には、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのエステルまたはその塩などが挙げられる。以下本明細書において、本明細のポリペプチドとは、GRP1.4 (SENTR)に対するリガンドであるポリペプチドを意味する。

本明細のポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩(以下、単に本明細のポリペプチドと称する場合がある。)、その製造法および用途を以下にさらに詳細に説明する。

10

本明細のポリペプチドとしては、温血動物(例えば、ヒト、モルモット、ラット、マウス、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど)のあらゆる組織(例えば、下垂体、胰臓、肝、腎臓、甲状腺、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髓、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管、血管、心臓など)または細胞などに由来するポリペプチドであって、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドであってもよい。例えば、本明細のポリペプチドとしては、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドなどの他に、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドと実質的に同質の活性を有するポリペプチド(例えば、配列番号：2、9、10、18、19、24、26、27、28または29で挿入されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドなど)などが挙げられる。実質的に同質の活性としては、例えばレセプター結合活性、シグナル伝達活性などが挙げられる。実質的に同質とは、レセプター結合活性などが性質的に同質であることを示す。したがって、レセプター結合活性の強さなどの強弱、ポリペプチドの分子量などの量的要素は異なっていてもよい。

配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、より好ましくは約70%以上、さらに好ましくは約80%以上、なかでも好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相間性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

また、配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、①配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは、1～5個程度、より好ましくは1～3個程度、さらに好ましくは1～2個)のアミノ酸が消失したアミノ酸配列、②配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列に1または2個以上(好ましくは、1～5個程度、より好ましくは2～3個程度、さらに好ましくは1～12個程度、さらに好ましくは数個(1～5個)のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、③配列番号：1で挿入されるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは、1～5個程度、より好ましくは1～3個程度、さらに好ましくは1～2個)のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または④それらを組み合わせたアミノ酸配列である。

11

み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

配列番号：1で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドとして具体的には、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドのN末端から3番目のアミノ酸（Thr）が他のアミノ酸（例、Ala, Leu, Ile, Val, Pro, Phe, Trp, Met, Gly, Ser, Cys, Tyr, Asn, Gln, Arg, Lys, His, Asp, Glu）に置換されているアミノ酸配列を含有するポリペプチドなどが挙げられる。なかでも、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドのN末端から3番目のアミノ酸（Thr）がProに置換されているアミノ酸配列（配列番号：2）を含有するポリペプチドおよび配列番号：1で表されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドのN末端から3番目のアミノ酸（Thr）がSerに置換されているアミノ酸配列（配列番号：9）などが好ましい、例として挙げられる。

別の態様として、配列番号：1で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドとして（1）①N末端にグルタミン残基またはピログルタミン酸残基を有し、②配列番号：1～8で表されるアミノ酸配列のN末端から第8番目（Ala）から第17番目（Ile）までのアミノ酸配列を含有し、③14～17個のアミノ酸残基からなるポリペプチドや（2）①N末端にグルタミン残基またはピログルタミン酸残基を有し、②配列番号：1～8で表されるアミノ酸配列のN末端から第8番目（Ala）から第17番目（Ile）までのアミノ酸配列を含有し、③14～17個のアミノ酸残基からなるポリペプチドなどが好ましい例として挙げられる。

本明細書におけるポリペプチドはペプチド標記の慣例に従つて左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。（1）配列番号：1で表されるアミノ酸配列、（2）配列番号：2で表されるアミノ酸配列、（3）配列番号：9で表されるアミノ酸配列、（4）配列番号：10で表されるアミノ酸配列、（5）配列番号：1～8で表されるアミノ酸配列、（6）配列番号：1～9で表されるアミノ酸配列、（7）配列番号：2～4で表されるアミノ酸配列、（8）配列番号：2～6で表されるアミノ酸配列、（9）配列番号：2～7で表

12

されるアミノ酸配列、（10）配列番号：2～8で表されるアミノ酸配列、（11）配列番号：2～9で表されるアミノ酸配列などを含有するポリペプチドはC末端がカルボキシル基（-COOH）、カルボキシレート（-COO⁻）、アミド（-CONH⁻）またはエステル（-COOR）の何れであってもよい。エステルのRとしては、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビルもしくはn-ブチルなどのC₁～C₄アルキル基、シクロヘキシルなどのC₉～C₁₂シクロアルキル基、フェニル、α-ナフチルなどのC₉～C₁₂アリール基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルなどのフェニル-C₁～C₄アルキル、もしくはα-ナフチルメチルなどのα-ナフチル-C₁～C₄アルキルなどのC₉～C₁₂アルキル基のほか、経口用エステルとして丸用されるビバロイルオキシメチル基などが挙げられる。

木説明のポリペプチドの塩としては、生理学的に許容される塩基（例えばアルカリ金属など）や酸（有機酸、無機酸）との塩が用いられるが、とりわけ生理学的に許容される酸性加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メントスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

本説明のポリペプチドは、WO 00/32627、WO 00/31265、WO 99/35266または特願2000-2111996号などに記載の方法に準じて製造できる。

具体的には、本説明のポリペプチドは、温血動物の組織または細胞からボリペプチドを精製する方法によって製造することもできるし、後に記載するボリペプチド合成法に準じて製造することもできる。また、後に記載するボリペプチドをコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。

温血動物の組織または細胞から製造する場合、温血動物の組織または細胞をモジナイズした後、酸、有機溶媒などで抽出を行い、該抽出液を、塩析、透析、ゲル通過、逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティーコロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより精製単離することができる。

13

上記したように本発明のポリペプチドは、自体公知のポリペプチドの合成法に従つて、あるいは本発明のポリペプチドを含有するポリペプチドを適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができます。ペプチドの合成法としては、例えば固相合成法、液相合成法のいずれによつても良い。すなわち、本発明のポリペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを結合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができます。公知の縮合法や保護基の脱離としては例えば、以下の①～⑥に記載された方法が挙げられる。

①M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチドシンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

②Schroeder より Uebke、ザ・ペプチド (The Peptide), Academic Press, New York (1965年)

③浪屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1976年)

④大島治明 および 横原俊平、生化学実験講座 1、タンパク質の化学IV、205、(1977年)

⑤矢島治明監修、純医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明のポリペプチドを精製単離することができます。上記方法で得られるポリペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適當な塩に変換することができるし、逆に塩を得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができます。

ポリペプチドのアミド体は、アミド形成に適した市販のペプチド合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシベンジル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、4-ベンジルオキシベンジル樹脂、4-メチルベンジルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2';4';ジメトキシフェニルヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2';4';ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂などを挙げることができる。このような樹脂を用い、α-アミノ

14

基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とするペプチドの配列通りに、自体公知の各種縮合法方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂からペプチドを切り出すと同時に各保護基を除去し、必要に応じて高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的のポリペプチドを取得する。

5 上記した保護されたアミノ酸の縮合に際しては、ペプチド合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としてはDCC、N,N'-ジソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミドなどが挙げられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制試薬剤(例えば、HOBr、HOOBtなどとともに保護されたアミノ酸を直接樹脂に添加するかまたは、封杯無水物またはHOBrエスターあるいはHOObエーステルとしてあらかじめ保護されたアミノ酸の活性化を行つたのちに樹脂に添加することができる。保護されたアミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、ペプチド縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えばN、N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジジメチルアセトアミド、N-メチルビロドリソノなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどとのアルコール類、ジメチルカルボキシドなどのスルホキシド類、ビリジンなどの三級アミン類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度はペプチド結合形成反応に使用されることが知られている範囲から適宜選択され、通常約1

20℃～50℃の範囲で用いられる。活性化されたアミノ酸導体は通常より十分な縮合を行うことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルミノ酸を用いて未反応アミノ酸をアセチル化して、後の反応に影響を及ぼさないようにすることができる。

原料アミノ酸のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、ターシャリーベンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベン

15

ジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイール、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、例えばRとして上記したC₁₋₈アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₇₋₁₄アルキル基の他、2-アダマンチル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロベンジル、フェナシル基およびベンジルオキカルボニルヒドラジド、ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒドラジドなどが挙げられる。

セリンおよびスレオニンの水酸基は、例えばエステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化にする基としては例えばアセチル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキカルボニル基、エトキシカルボニル基などの嵌縫から誘導される基などが挙げられる。また、エーテル化にしては、例えばベンジル基、テトラヒドロピラニル基、ターシャリーブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えばBzL、Cl₂-BzL、2-ニトロベンジル、Br-Z、ターシャリーブチルなどが挙げられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、Tos、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bun、Boc、Trt、Fmocなどが挙げられる。

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えは対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えは、ベンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、シアノメチアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフルイミド、HOBT）とのエステル〕などが挙げられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えは対応するリン酸アミドが挙げられる。

保護基の除去（脱離）方法としては、例えはPd黒あるいはPd炭素などの触媒の存在下での水素気流中の接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ビペニルオキシカルボニルポニル、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイール、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが挙げられる。上記触媒による脱離反応は一般に-20°C～40°Cの温度で行われるが、酸処理においてはアニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジオール、1,2-エタンジオールのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はオフェノール処理により除去され、トリブトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジオール、1,4-ブタンジオールなど

16

リジン、ビペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども挙げられる。上記触媒による脱離反応は一般に-20°C～40°Cの温度で行われるが、酸処理においてはアニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジオール、1,2-エタンジオールのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はオフェノール処理により除去され、トリブトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジオール、1,4-ブタンジオールなど

の存在下の酸処理による脱離以外に、希水酸ナトリウム、希アンモニアなどによるアルカリ処理によつても除される。

原料の反応に関与すべきない官能基の保護および保護基、ならびにその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

ポリペプチドのアミド体を得る別の方針としては、まず、カルボキシル末端アミノ酸のα-カルボキシル基をアミド化した後、アミノ基側にペプチド鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端のα-アミノ基の保護基のみを除了いたペプチドとC末端のカルボキシル基の保護基のみを除了いたペプチド（またはアミノ酸）とを製造し、この両ペプチドを上記したような混合溶媒中で結合させることにより得られた保護ペプチドの群間にについては上記と同様である。組合により得られた保護ペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の組合ペプチドを得ることができる。この組合ペプチドは既知の各種精製手段を用いて精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望のポリペプチドのアミド体を得ることができる。

ポリペプチドのエステル体を得るにはカルボキシ末端アミノ酸のα-カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、ポリペプチドのアミド体と同様にして所望のポリペプチドのエステル体を得ることができる。

本発明のポリペプチドとしては、上記した配列番号：1で表されたアミノ酸配列と同一もしくは異質的に同一のアミノ酸配列を含有し、該ポリペプチドと同様の作用、例えは抗注音欠陥障害、抗カルコレプシー作用などを有しているもので

5

塩基が挿入された塩基配列、④配列番号：12、13、34、20、21、25、30、31、32または33で表される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1～30個程度、好ましくは、1～10個程度、さらには好ましくは1または2箇)の塩基が他の塩基で置換された塩基配列、または⑤それらを組み合わせた塩基配列を含有するDNAなども含まれる。より具体的には、(1)ストリンジエントな条件下で配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードする哺乳動物由来のDNA、(2)遺伝コードの縮写のため配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAに対する結合能を有するDNAを含有するDNAおよび(1)に定められているDNAとハイブリッド形成しないが、同一アミノ酸配列をもつポリペプチドをコードするDNAなどが用いられる。ハイブリダイゼーションは、目公知の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。上記ストリンジエントな条件としては、例えば4.2℃、5.0%ホルムアミド、4×S S P E(1×S S P E=150mM NaCl, 10mM NaH₂PO₄·H₂O, 1mM EDTA pH7.4)、5×デンハート

配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとハイブリダイズするDNAとしては、例えば、配列番号：1.2、1.3、3.4、2.0、2.1、2.5、3.0、3.1、3.2または3.3で表される基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同期性を有するDNAが用いられる。

תְּהִלָּה בְּשֶׁבַע מֵאוֹת שָׁנָה

本発明のポリペプチドをコードするDNAは以下の遺伝子工学的手法によっても製造することができる。
本発明のポリペプチドを完全にコードするDNAのクローニングの手段としては、本発明のポリペプチドをコードするDNAの塩基配列の部分基配列を有する合成DNAプライマーを用いて自体公知のPCR法によって上記DNALイブリー等から目的とするDNAを増幅するか、または適当なベクターに組み込んで、

だDNAを例えれば本発明のポリペプチドの一部あるいは全領域を有するDNAs片もしくは合成DNAを用いて標識したものとのハイブリダイゼーションによって選別ができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば Molecular Cloning (2nd ed. : J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行われる。また、市販のライブリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行う。

クローニングされた本発明のポリペプチドをコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができます。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有してもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適當な合成DNAアバターを用いて付加することもできる。

本発明のポリペプチドの発現ベクターは、例えば、(イ) 本発明のポリペプチドをコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ) 该DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

5, pUC12, pUC13)、枯草菌由來のプラスミド(例、pUB110, pTP5, pC194)、酵母由來プラスミド(例、pSH19, pSH15)、
1.7-アシルバクテリナフエニジレトロウイルス ロタシニアウイルス

バキュウロウイルスなどの動物ウイルスなどが用いられる。
ヘンテクなどは、ソーラー、ソーラー、ソーラー、ソーラー、ソーラー、ソーラーへ、

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる値主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。

形質転換する株の宿主が動物細胞である場合には、SV40由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタクロネインプロモーター、ヒトシヨクプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、SRαプロモーターなどが利用できる。宿主がエッセリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、T7プロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、IPLプロモーター、Ippプロモーターなどが、宿主がベテルス属菌である場合は、SPOーター、Ippプロモーターなどが、宿主が

1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADH1プロモーター、GALプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングナル、ポリA付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40 oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート（MTX）耐性〕、アンビリン耐性遺伝子（以下、Amprと略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neoと略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。特に、CHO (dhfr-) 細胞を用いてDHFR遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、チミジンを含まない培地によっても選択できる。

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、ポリペプチドまたはその部分ペプチドのN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、phoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、α-アミラーゼ・シグナル配列、サブリシン・シグナル配列などが、宿主が動物細胞である場合には、例えばインヘルターゼ・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、例えばインヘルターゼ・シグナル配列、α-インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

このようにして構築されたポリペプチドをコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

宿主としては、例えばエシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫または昆虫細胞、動物細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌としては、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) K12・2・DH1 [プローシーシングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティス・アンド・エスエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)]、6

0巻, 160(1968)], JM103 [スクイレック・アシックス・リサーチ (Nucleic Acids Research), 9巻, 309(1981)], JA221 [ジナル・オブ・ゼレキュラー・バイオロジー (Journal of Molecular Biology)], 120巻, 517(1978)], HB101 [ジヤーナル・オブ・モレキュラーバイオロジー, 41巻, 459(1969)], C600 [ジェネティクス (Genetics), 39巻, 440(1954)]などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えばバチルス・サチルス (*Bacillus subtilis*) M1114 [ジーン, 24巻, 255(1983)], 207-21 [ジヤーナル・オブ・バイオケミストリー (Journal of Biochemistry), 95巻, 87(1984)]などが用いられる。

酵母としては、例えばサカロマイセス セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) AH22, AH22R-, NA87-11A, DKD-5D, 20B-1などが用いられる。

昆虫としては、例えばカイコの幼虫などが用いられる (前田ら、ネイチャーナチュラ, 31巻, 592(1985))。

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell; Sf細胞)、*Trichoplusia ni*の半腹由來のMG1細胞、*Trichoplusia ni*の卵由來のHigh Five™細胞、*Mamestra brassicae*由來の細胞または*Estigmene acrea*由來の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蛋白交換化細胞 (*Bombyx mori* N; BmN細胞)などが用いられる。株Sf細胞としては、例えば、Sf9細胞 (ATCCRL1711)、Sf21細胞 (以上、Vaughn, J.L.ら、イン・ヴィトロ (in Vitro), 13巻, 213-217頁 (1977年))などが用いられる。

動物細胞としては、例えばサルCO-S-7細胞、Vero細胞、チャイニーズハムスター細胞CHO、DHF R遺伝子欠損チャニアースハムスター細胞CHO(dhfr CHO細胞)、マウスL細胞、マウス3T3細胞、マウスミエローマ細胞、ヒトHEK293細胞、ヒトFL細胞、293細胞、C127細胞、BALB3T3細胞、SP2/O細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えばプローシーシングズ・オブ・ザ・

23

ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティスエーブル (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.) , 69巻, 2, 110(1972)やジョン(Gene), 1, 7巻, 107(1982)などに記載の方法に従つて行なわれる。

5 バチルス属菌を形質転換するには、例えばモレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティクス (Molecular & General Genetics) , 168巻, 1, 11(1979)などに記載の方法に従つて行なわれる。

10 離母丹を形質転換するには、例えばプロシージングズ・オブ・ザ・ユーニティスエーブル・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティスエーブル (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.) , 75巻, 1, 929(1978)に記載の方法に従つて行なわれる。

15 昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えばバイオノテクノロジー (BioTechnology) , 6巻, 47-55頁(1988年)などに記載の方法に従つて行なわれる。

動物細胞を形質転換するには、例えばバイオロジー (Virology) , 52巻, 456(1973)に記載の方法に従つて行なわれる。

20 発現ベクターの導入方法としては、例えば、リボフェクション法 (Felgner, P.L. et al. プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティスエーブル (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) , 84巻, 7413頁(1987年))、リン酸カルシウム法 (Graham, F.L. and van der Eb, A.J. バイロロジー (Virology) , 52巻, 456-467頁(1973年))、電気穿孔法 (Nuemann, E. et al. エンボジナル (EMBO J.) , 1巻, 841-845頁(1982年))等が挙げられる。

25 このようにして、本発明のポリペプチドをコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体が得られる。

なお、動物細胞を用いて、本発明のポリペプチドを安定に発現させる方法としては、上記の動物細胞に導入された発現ベクターが染色体に組み込まれた細胞をクローニングによって選択する方法がある。具体的には、上記の選択マーカーを指標にして形質転換体を選択する。さらに、このように選択マーカーを用いて得

24

られた動物細胞に対して、繰り返しクローニング選択を行なうことにより本発明のポリペプチドの高発現能を有する安定な動物細胞株を得ることができる。また、dhfr遺伝子を選択マーカーとして用いた場合、MTT濃度を徐々に上げて培養し、耐性株を選択することにより、dhfr遺伝子とともに、本発明のポリペプチドまたはその部分ペプチドをコードするDNAを細胞内で増幅させて、さらには高発現の動物細胞株を得ることもできる。

上記の形質転換体を本発明のポリペプチドをコードするDNAが発現可能な条件下で培養し、本発明のポリペプチドを生成、蓄積せしめることによって、本発明のポリペプチドを製造することができる。

10 宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には液体質貯換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えばグルコース、デキストリン、可溶性醣粉、ショ糖など、窒素源としては、例えばアンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスターブ・リカー、ペトソン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、ペレイショ抽出液などの無機物質、無機物としては例えば堿化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、生長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5~8が望ましい。

15 エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えばグルコース、カゼイン酸を含むM9培地 (ミラー (Miller) , ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティクス (Journal of Experiments in Molecular Genetics) , 43, 1-4, 3, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972) が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば3β-インドリルアクリル酸のような薬剤を加えることができる。

20 宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約1.5~4.3℃で約3~24時間行い、必要により、通気や搅拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約3.0~4.0℃で約6~24時間行ない、必要により通気や搅拌を加えることもできる。

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えばバークホールルダー (Burkholder) 最小培地 (Bostian, K. L. ら, プローシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティ・エード・エー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.), 77巻, 4505(1990)) や、0.5% カゼミノ酸を含有する S D 培地 (Bitter, G. A. ら, プローシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーニティ・エード・エー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.), 81巻, 5330 (1994)) が挙げられる。培地の pH は約 5 ~ 8 に調整するのが好ましい。培養は通常約 20 °C ~ 35 °C で約 2.4 ~ 7.2 時間行い、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が昆虫細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium (Grace, T.C.C.,ネイチャーリー (Nature), 195, 788(1962)) に非効化した 1.0% ヴィラス等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地の pH は約 6. 2 ～ 6. 4 に調整するのが好ましい。培養は通常約 27℃で約 3 ～ 5 日間行い、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば約 5 ～ 20% の胎児牛血清を含む MEM 培地 (サイエンス (Science), 122 卷, 501(1952)), DMEM 培地 (ヴィロロジー (Virology), 8 卷, 396(1959)), RPMI 1640 培地 (ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション (The Journal of the American Medical Association) 199 卷, 519(1967)), 199 培地 (Proceeding of the Society for the Biological Medicine), 73 卷, 1(1950)) などが用いられる。pH は約 6 ～ 8 であるのが好ましい。培養は通常約 30℃ ～ 40℃で約 1.5 ～ 6.0 時間行い、必要に応じて通気や攪拌を加える。

特に CHO (dhfr-) 細胞および DHFR 遺伝子を選択マーカーとして用いる場合には、チミジンをほとんど含まない透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地を用いるのが好ましい。

上記特許物から本発明のボリペチドを分離するには、例えば下記の方法により行なうことができる。

本発明のポリペプチドを培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リソチームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過によりポリペプチドの粗抽出液を得る方法などが適宜用い得る。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどのタンパク変性剤や、トリトンX-100（疊層界面活性剤。以下、TMと省略することがある。）などの界面活性剤が含まれていてもよい。

培養液中にポリペプチドが分泌される場合には、培養終了後、自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清液とを分離し、上清液を濾過する。

10	このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれる本発明のポリペプチドの精製は、自体公知の分離・精製法とでは、塩析や溶媒沈殿法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、および SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの所電の差を利用する方法、アフィニティーカロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの親水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法やクロマトフォーカシングなどの等電点の差を利用などが用いられる。
15	かくして得られる本発明のポリペプチドが遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができます。
20	なお、組換え体が產生する本発明のポリペプチドを、精製前または精製後に適当な蛋白修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペptidase、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成する本発明のポリペプチドの存在を抗原抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

27

本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本発明のポリペプチドは、抗注意欠陥障害もしくは抗コレブレー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤などの医薬の開発、組換型レセプターアンタゴニスト系を用いたレセプター結合アッセイ系の開発と医薬品候補化合物のスクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。

特に、後に記載する組換え型GPR14 (SEN R) の発現系を用いたレセプター結合アッセイ系によって、ヒトなどの温血動物に特異的なGPR14 (SEN R) アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングすることができ、該アゴニストまたはアンタゴニストを各種疾患の予防・治療剤などとして使用することができます。

さらに、本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAは中枢神経系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覺器官系などで発現しているGPR14 (SEN R) がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な医薬として有用である。本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAは、例えば注意欠陥障害もしくはナルコレプシーなどの疾患の治療・予防剤として用いることができる。

本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAを上記の医薬として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができる。例えば、必要に応じて錠衣や崩壊性被膜を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、核酸化合物またはその塩を生理学的に認められる粗体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって製造することができます。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようになるものである。

本発明のDNAを用いる場合は、該DNAを単純またはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアシエーテッドウイルスベクターなどの適当なベクターに導入した後、常套手段に従って実施することができる、

28

ン、コーンスター、トランガント、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セロースのような賦形剤、コーンスター、ゼラチン、アルギン酸などのような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ベーベーミント、アカモノノまたはチエリーのような香味剤などが用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料にさきに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのような天然産油などを溶解または溶解させることの通常の製剤実施にしたがつて処方することができる。

注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビール、D-マヌニール、塩化ナトリウムなど）などが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80 (TM)、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝剤液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無糞化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒドキシンアルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンブルに充填される。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本発明のポリペプチドは中枢神経系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覺器官系などで発現しているGPR14 (SEN R) がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な医薬として有用である。本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本発明のポリペプチドは注意欠陥障害もしくはナルコレプシーなどの疾患の治療・

予防剤として用いることができる。

本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAの投与量は、症状などにより選択はあるが、経口投与の場合、一般的に成人の注意欠陥障害患者（体重60 kgとし）においては、一日につき約0.1から1.0 mg、好ましくは約1.0から5.0 mg、より好ましくは約1.0から2.0 mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによって異なるが、例えば注射剤の形では成人の注意欠陥障害患者（体重60 kgとして）への投与においては、一日につき約0.1から3.0 mg程度、好ましくは約0.1から2.0 mg程度、より好ましくは約0.1から1.0 mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60 kg当たりに換算した量を投与することができる。

本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質またはその塩、その製造法および用途を以下にさらに詳細に説明する。

本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質またはその塩（以下、本発明の前駆体タンパク質と称する場合がある）としては、例えば、上記した本発明のポリペプチドのN末端または（および）C末端または1個または2個以上、好ましくは1～200個程度、より好ましくは1～120個程度、さらに好ましくは50～120個程度のアミノ酸が結合したタンパク質またはその塩である。

具体的には、本発明の前駆体タンパク質は、配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を有するタンパク質などが用いられる。

また、本発明の前駆体タンパク質は、温血動物（例えば、ヒト、モルモット、ラット、マウス、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど）のあらゆる組織（例えば、下垂体、臍臓、脳、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、甲状臓、胆のう、骨髓、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管、血管、心臓など）または細胞などに由来するタンパク質であつて、配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を有するタンパク質であれば如何なるものであつてもよい。実質的に同質の活性としては、例えばレセプター結合活性、シグナル伝達活性などが挙げられる。実質的に同質とは、レセプター結合活性など

が性質的に同質であることを示す。したがって、レセプター結合活性の強さなどの強弱、タンパク質の分子量などの量的要素は與なつてよい。

配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列として具体的には、配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらには好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同意性を有するアミノ酸配列を示す。

また、本発明の前駆体タンパク質としては、例えば、①配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは1または2個）のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、②配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは2個）のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、③配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは1または2個）のアミノ酸が挿入されたアミノ酸配列、④配列番号：7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは1または2個）のアミノ酸が他のアミノ酸が挿入されたアミノ酸配列、または⑤それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有するタンパク質なども含まれる。

配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号：7または配列番号：8で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられ、配列番号：9で表されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号：14で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられる。

配列番号：10で表されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、WO 99/36266に記載された前駆体タンパ

ク質などが挙げられる。

配列番号：1、8、配列番号：1、9、配列番号：2、6または配列番号：2、7で表されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号：1、7で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられる。

配列番号：2、4、配列番号：2、8または配列番号：2、9で表されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号：2、3で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられる。

本明細書における前駆体タンパク質はペプチド標配の慣例に従って左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。例えば、配列番号：7、8、1、4、1、7または2、3で表されるアミノ酸配列で表されるアミノ酸配列などを含有する本発明の前駆体タンパク質はC末端がカルボキシル基（-COOH）、カルボキシレート(COO-)、アミド(CONH₂)またはエステル(-COOR)の何れであってもよい。エステルのRとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルもしくはn-ブチルなどのC₁-6アルキル基、シクロヘンチル、シクロヘキシルなどのC₃-8アルキル基、フェニル、α-ナフチルなどのC₆-12アリール基、ベンジル、ベンズヒドリルなど

のフェニル-C₁-2アルキル、もしくはα-ナフチルメチルなどのα-ナフチル-C₁-2アルキルなどのC₁-14アルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるビハロイルオキシメチル基などが挙げられる。

本発明の前駆体タンパク質の塩としては、例えば、上記の本発明のポリペptidesの塩として例示したものと同様のものなどが挙げられる。

本発明の前駆体タンパク質は、WO 00/32627、WO 00/31265、WO 99/35266または特願2000-211996などに記載の方法に準じて製造できる。また、上記の本発明のポリペプチドの製造法に準じて、温血動物の組織または細胞からタンパク質を精製する方法によって製造することもできるし、タンパク質合成法に準じて製造することもできる。また、上記の本発明のポリペプチドの製造法に準じて、本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。

5 本発明の前駆体タンパク質のアミド体は、アミド形成に適した市販のペプチド合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては例えば、上記のペプチド合成用樹脂などが用いられる。このような樹脂を用い、α-アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とするペプチドの配列通りに、自体公知の各種結合方法に従い、樹脂上で結合させる。反応の最後に樹脂からペプチドを切り出すと同時に各側保護基を除去し、必要に応じて高希釈液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的の本発明の前駆体タンパク質を得る。

10 本発明の前駆体タンパク質としては、上記した配列番号：7、8、1、4、1、7または2、3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有し、該本発明のポリペプチドと同様の作用、例えば抗注意欠陥障害、抗ナルコレプシー作用などを前駆体タンパク質が有しているものであってもよい。

15 本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAとしては、配列番号：7、8、1、4、1、7または2、3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した組織・細胞由来のcDNA、上記した組織・細胞由来のcDNAライ

20 ブリ、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターはベクタリオファージ、プラスミド、コマジドなどいずれであってもよい。また、上記した組織・細胞よりRNA画分を調製したものを利用して直接受け取る)によって増幅することもできる。

25 ここで、配列番号：7、8、1、4、1、7または2、3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号：4、5、6、1、5、1、6ま

たは2.2で表される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられる他、配列番号：4、5、6、1.5、1.6または2.2で表される塩基配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含むDNAなどが挙げられる。

また、配列番号：7、8、1.4、1.7または2.3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含むDNAとハイブリダイスするDNAとしては、例えば、配列番号：4、5、6、1.5、1.6または2.2で表される塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含むDNAなどが用いられる。

本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAは上記した本発明のポリペプチドと同様にして遺伝子工学的手法によって製造することができます。

本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAまたは本発明の前駆体タンパク質は、抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーキー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖症などの医薬の開発、組換え型レセプターパンペク質の発現系を用いたレセプターコンビネーション系の開発と医薬品候補化合物のスクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。

特に、後に記載する組換え型GPR14(SENR)の発現系を用いたレセプターコンビネーション系によって、ヒトなどの温血動物に特異的なGPR14(SENR)アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングすることができ、該アゴニストまたはアンタゴニストを各種疾患の予防・治療剤などとして使用することができる。

さらに、本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAは中枢神経系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覺器官などで発現しているGPR14(SENR)がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な医薬として有用である。本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAは注意欠陥障害もしくはナルコレプシーキー剤として使用することができる。

より具体的には、(1)ストリンジエントな条件下で配列番号：7、8、1.4、1.7または2.3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAとハイブリダイズする哺乳動物由来のDNA、(2)遺伝コードの標準のため配列番号：7、8、1.4、1.7または2.3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAおよび(1)に定められているDNAとハイブリッド形成しないが、同一アミノ酸配列をもつタンパク質をコードするDNAなどが用いられる。ハイブリゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。上記

ストリンジエントな条件としては、例えば42℃、50%ホルムアミド、4×SSPE(1×SSPE=150mM NaCl, 10mM NaH₂PO₄, H₂O, 1mM EDTA pH7.4)、5×デンハート溶波、0.1% SDSである。

配列番号：7、8、1.4、1.7または2.3で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含むDNAとハイブリダイスするDNAとしては、例えば、配列番号：4、5、6、1.5、1.6または2.2で表される塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含むDNAなどが用いられる。

本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAは上記した本発明のポリペプチドと同様にして遺伝子工学的手法によって製造することができます。

本発明の前駆体タンパク質は本発明の前駆体タンパク質または本発明の前駆体タンパク質は、抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーキー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖症などの医薬の開発、組換え型レセプターパンペク質の発現系を用いたレセプターコンビネーション系の開発と医薬品候補化合物のスクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。

特に、後に記載する組換え型GPR14(SENR)の発現系を用いたレセプターコンビネーション系によって、ヒトなどの温血動物に特異的なGPR14(SENR)アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングすることができ、該アゴニストまたはアンタゴニストを各種疾患の予防・治療剤などとして使用することができる。

本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAは中枢神経系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覺器官などで発現しているGPR14(SENR)がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な医薬として有用である。本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAは注意欠陥障害もしくはナルコレプシーキー剤として使用することができる。

本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAを上記の医薬として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができる。例えば、必要に応じて

て膀胱や腸溶性被膜を施した錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る波状の無菌性溶液、または懸濁液などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、該化合物またはその塩を生理学的に認められる粗体、香料剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤に要求される単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようになるものである。

5 錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、上記の添剤剤と同様のものなどを用いることができる。

10 注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばボリソルベート80（™）、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。

15 また、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塗化ベンザルコニウム、塩酸プロガインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してよい。開封された注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

20 このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

25 本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAの投与量は、症状などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人の注意欠陥障害患者（体重60kgとして）においては、一日につき約0.1から1.00mg、好ましくは約1.0から5.0mg、より好ましくは約1.0から2.0mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法な

どによって異なるが、例えば注射剤の形では成人の注意欠陥障害患者（体重60kgとして）への投与においては、一日につき約0.01から3.0mg程度、好ましくは約0.1から2.0mg程度、より好ましくは約0.1から1.0mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60kg当たりに換算した量を投与することができます。

本発明におけるGPR14（SENTR）としては、上記のとおり、Tal, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-759, 1995に記載のもの、Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に記載のもの、EP 859052号に記載のものなどが挙げられるのみならず、配列番号：1-1で表されたアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含有することを特徴とするGPR14（SENTR）またはその塩、または、配列番号：3または配列番号：1-1で表されたアミノ酸配列中の1個以上30個以下、好ましくは1個以上10個以下のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、配列番号：3または配列番号：1-1で表されたアミノ酸配列に1個以上30個以下、好ましくは1個以上10個以下のアミノ酸が付加した（または挿入された）アミノ酸配列、あるいは配列番号：3または配列番号：1-1で表されたアミノ酸配列中の1個以上30個以下、好ましくは1個以上10個以下のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列を含有する蛋白質であるGPR14（SENTR）またはその塩などが挙げられる。

20 また、本発明で用いられるGPR14（SENTR）の部分ペプチドは上記した本発明のGPR14（SENTR）の部分ペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、本発明のGPR14（SENTR）蛋白質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、本発明のポリペプチドとの結合活性を有するものが用いられる。

25 これら本発明で用いられるGPR14（SENTR）またはその部分ペプチドはTal, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-759, 1995に記載の方針、Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に記載の方法、EP 859052号に記載の方法と同一またはそれらに鄰じた方法によって製造することができると上記の本発明のポリペプチドと同様の方法によつても製造することができる。

また、本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドの塩と同様のものなどが挙げられる。本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドをコードするDNAとしては、上記のGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドをコードするDNAを含有するDNAであればよい。また、コードするDNAを含有するDNAであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した組織・細胞由来のcDNA、上記した組織・細胞由来のcDNAライブラリー、上記した組織・細胞由来のcDNAのいずれでもよい。
5 ライブラーに使用するベクターはバクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した組織・細胞よりRNA画分を調整したものを利用して直接RT-PCR法によって増幅することもできる。

本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドをコードするDNAは、Tel, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-759, 1995に記載の方法、Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に記載の方法、EP 869062号に記載の方法と同一またはそれらに準じた方法によって得ることもできる。

本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドとは、本発明のDNAを包含するだけではなく、RNAをも包含する意味で用いられる。
該ポリヌクレオチド(核酸)は、本発明のポリペプチド遺伝子のRNAとハイブリダイズすることができ、該RNAの合成または機能を阻害することができるか、あるいは本発明のポリペプチド関連RNAとの相互作用を介して本発明のポリペプチド遺伝子の発現を調節・制御することができる。本発明のポリペプチド関連RNAの選択された配列に相補的なポリヌクレオチド、および本発明のポリペプチド関連RNAと特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドは、生体内および生体外で本発明のポリペプチド遺伝子の発現を調節・制御するのに有用であり、例えば注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症等の病気などの治療または診断に有用である。

目的核酸と、対象領域の少なくとも一部に相補的なポリヌクレオチドとの関係

において、対象物とハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドとの関係は「アンチセンス」であるといふことができる。アンチセンス・ポリヌクレオチドは、2-デオキシ-D-リボースを含有しているポリデオキシンヌクレオチド、D-リボースを含有しているポリデオキシヌクレオチド、プリンまたはビリミジン塩基のN-アセトヨウニトリルであるその他のタイプのポリヌクレオチド、あるいは非ヌクレオチド骨格を有するその他のポリマー(例えば、市販の蛋白質核酸および合成配列特異的な核酸ポリマー)または特殊な結合を有するその他のポリマー(但し、該ポリマーはDNAYやRNA中に見出されるような塩基のペアリングや塩基の付着を許容する配置をもつヌクレオチドを含有する)などが挙げられる。
6 それらは、2本鎖DNA、1本鎖RNA、2本鎖RNA、1本鎖RNA、さらにDNA:RNAハイブリッドであることができ、さらに非修飾ポリヌクレオチド(または非修飾オリゴヌクレオチド)、さらには公知の修飾の付加されたもの、例えば当該分野で知られた環状のあるもの、キャップの付いたもの、メチル化されたもの、1個以上の天然のヌクレオチドを類縁物で置換したもの、分子内ヌクレオチド修飾のされたもの、例えば非帶電結合(例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホラミダート、カルバメートなど)を持つもの、電荷を有する結合または疏導結合(例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど)を持つもの、例えば蛋白質(ヌクレオーゼ、ヌクレアーゼ、イシビター、トキシン、抗体、シグナルペプチド、ポリーネーリジンなど)や糖(例えば、モノサッカライドなど)などの側鎖基を有しているもの、インターパメント化合物(例えば、アクリシン、ソノラレンなど)を持つもの、キレート合物(例えば、金属、放射活性をもつ金属、ホウ素、酸化性の金属など)を含有するもの、アルキル化剤を含有するもの、修飾された結合を持つもの(例えば、アノマー型の核酸など)であってもよい。ここで「ヌクレオシド」、「ヌクレオチド」および「核酸」とは、プリンおよびビリミジン塩基を含有するのみではなく、修飾されたその他の複素環型塩基をもつようなものを使んでいて良い。こうした修飾物は、メチル化されたプリンおよびビリミジン、アンル化されたプリンおよびビリミジン、あるいはその他の複素環を含むものであってよい。修飾されたヌクレオチドおよび修飾されたヌクレオチドはまた基部が修飾されていてよ

39

く、例えば、1個以上の水酸基がハロゲンとか、脂肪族基などで置換されていたり、あるいはエーテル、アミンなどの官能基に変換されていてよい。該アンチセンス・ポリヌクレオチド(核酸)は、RNA、DNA、あるいは修饰された核酸(RNA、DNA)である。修飾された核酸の具体例としては核酸の硫黄導体やチオホスフェート誘導体、そしてポリヌクレオシドアミドやオリゴヌクレオシドアミドの分解に抵抗性のものが挙げられるが、それに限定されものではない。該アンチセンス核酸は次のような方針で好ましく設計されうる。すなわち、細胞内でのアンチセンス核酸をより安定なものにする、アンチセンス核酸の細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大きなものにする、そしてもし事性があるならアンチセンス核酸の毒性をより小さなものにする。

こうした修飾は当該分野で数多く知られており、例えばJ. Kawakami et al., Pharm Tech Japan, Vol. 8, pp.247, 1992; Vol. 8, pp.395, 1992; S. T. Crooke et al. ed., Antisense Research and Applications, CRC Press, 1993などに開示がある。

該アンチセンス核酸は、変化せられたり、修飾された時、塩基、結合を含有していて良く、リボソーム、ミクロソファーエのような特殊な形態で供与されたり、遺伝子治療により適用されたり、付加された形態で与えられることができうる。こうして付加形態で用いられるものとしては、リン酸骨格の電荷を中和するよう働くポリジンのようなガリカチオン体、細胞膜との相互作用を高めたり、核酸の取込みを増大せしめるような脂質(例えば、ホスホリビド、コレステロールなど)といった極性性のものが挙げられる。付加するに好ましい脂質としては、コレステロールやその誘導体(例えば、コレステリルクロロホルメート、コール酸など)が挙げられる。こうしたものは、核酸の3'端あるいは5'端に付着させることができ、塩基、糖、分子内ヌクレオシド結合を介して付着させることができる。その他の基としては、核酸の3'端あるいは5'端に特異的に配位されたキャップ用の基で、エキソヌクレアーゼ、RNaseなどのヌクレアーゼによる分解を阻止するためのものが挙げられる。こうしたキャップ用の基としては、ポリエチレングリコール、テトラエチレングリコールなどのグリコール

40

をはじめとした当該分野で知られた水酸基の保護基が挙げられるが、それに限定されるものではない。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはエステルまたはそれらの塩に対する抗体の作製について以下に説明する。

5 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはエステルまたはそれらのアミドもしくはエスチルまたは塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体の何れであってもよい。

10 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはエステルまたはそれらの塩(以下、本発明のポリペプチド等と略記する場合がある)に対する抗体は、本発明のポリペプチド等を抗原として用い、自体公知の抗体または抗血清の製造法に従って製造することができる。

(a) モノクローナル抗体の作製

15 本発明のポリペプチド等は、哺乳動物に対して投与により抗体産生が可能な部位にそれ自身あるいは相体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2~6週毎に1回ずつ、計2~10回程度行なわれる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イス、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギが挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく用いられる。

モノクローナル抗体産生細胞の作製に際しては、抗原を免疫された温血動物、例えば、マウスから抗体血清の採取された個体を選択し最終免疫の2~5日後に脾臓またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髓腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、後記の標識化ポリペプチド等と抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識剤の活性を測定することにより行なうことができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケラーとミルスタンの方

25

法〔ネイチャー(Nature)、256巻、495頁(1975年)〕に従い実施することができる。融合促進剤としては、例えば、ボリエチレングリコール(PEG)やセントダイウイルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いられる。

骨髓腫細胞としては、例えは、NS-1、P3U1、SP2/0などが挙げられるが、P3U1が好ましく用いられる。用いられる抗体産生細胞と骨髓腫細胞との好ましい比率は1:1～20:1程度であり、PEG(好ましくは、PEG1000～PEG6000)が10～80%程度の濃度で添加され、約20～40℃、好ましくは約30～37℃で約1～10分間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

モノクローナル抗体產生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、ポリペチド等の抗原を直接あるいは相体とともに吸着させた固相(例、マイクロプレート)にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に放射性物質や酵素などで標識した抗免疫グロブリン抗体(細胞融合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる)またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上清を添加し、放射性物質や酵素などで標識したポリペプチド等を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法などがある。

モノクローナル抗体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従つて行なうことができるが、通常はHAT（ヒトガキサンチン、アミノブテン、チミジン）を添加した動物細胞培地などで行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いても良い。例えば、1～20%、好ましくは10～20%の牛胎兒血清を含む RPMI 1640 培地、1～10%の牛胎兒血清を含むGIFT 培地（和光純業工業株）またはハイブリドーマ培養用瓶血清培地（SFM-101、日本製薬株）などを用いることができる。培養温度は、通常20～40°C、好ましくは約37°Cである。培養時間は、通常5日～3週間、好ましくは1週間～2週間である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。

(b) モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローネルに免疫グロブリンの分離精製法（例、透析法、アルコール過法、抗原結合固相またはプロテインAあるいはプロテインGによる電気泳動法、イオン交換体（例、DEAE）による着剤により抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を精製することができる。

〔ポリクローナル抗体の作製〕

水溶性のポリクローナル抗体は、これらははんかちで、

にがって製造することができる。例えば、免疫抗原（本発明のポリペプチド等の抗原）とキャリアー蛋白質との複合体をつくり、上記のモノクロナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、該免疫動物から本発明のレセプター蛋白質等に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造できる。

哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体に附し、キャリアー蛋白質の種類によりキャリアーとハブテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハブテンに対して抗体が効率良くできれば、どのようなものをどの様な比率で架橋させてもよいが、例えは、ウシ血清アルブミン、シサイクロプリン、キーホール・リンベット・ヘモシアニン等を重量比でハブテン1に対し、約0.1～2.0、好ましくは約1～5の割合でカプセル化される方が用いられる。

また、ハブテンとキャリアーのカプリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、クタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジオヒリジル基を有する活性エステル試薬等が用いられる。

縮合生成物は、粗血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは抗体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全アロイントアジュベントや不完全フロントアジュベントを投与してもよい。投与は、通常約2～6週毎に1回ずつ、計約3～10回程度行なうことができる。

(b) モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製法は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同じく免疫グロブリンの分離精製法（例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換法（例、DEAE）による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合相またはプロテインGなどの活性吸着剤により抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法）に従って行なうことができる。

〔ポリクローナル抗体の作製〕

本章題のポリクローナル抗体は、エサ由来ハムスターはアラブモロコシ由来のモノクローナル抗体である。

にがって製造することができる。例えば、免疫抗原（本発明のポリペプチド等の抗原）とキャリアー蛋白質との複合体をつくり、上記のモノクロナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、該免疫動物から本発明のレセプター蛋白質等に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造できる。

哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体に附し、キャリアー蛋白質の種類によりキャリアーとハブテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハブテンに対して抗体が効率良くできれば、どのようなものをどの様な比率で架橋させてもよいが、例えは、ウシ血清アルブミン、シサイクロプリン、キーホール・リンベット・ヘモシアニン等を重量比でハブテン1に対し、約0.1～2.0、好ましくは約1～5の割合でカプセル化される方が用いられる。

また、ハブテンとキャリアーのカプリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、クタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジオヒリジル基を有する活性エステル試薬等が用いられる。

縮合生成物は、粗血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは抗体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産能を高めるため、完全アロイントアジュバントや不完全フロントアジュバントを投与してもよい。投与は、通常約2～6週毎に1回ずつ、計約3～10回程度行なうことができる。

好ましくは血漿から採取することができる。

抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製法は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。

5 G P R 1 4 (S E N R) (例えば、本発明の配列番号：3または配列番号：1
1で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、G P R 1 4 (S E N
R) (例えば、本発明の配列番号：3または配列番号：1.1で表されるアミノ酸
配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステル
またはそれらの塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクロー_ナ
ナル抗体の何れであってもよい。

10 G P R 1 4 (S E N R) (例えば、本発明の配列番号：3または配列番号：1
1で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、G P R 1 4 (S E N
R) (例えば、本発明の配列番号：3または配列番号：1.1で表されるアミノ酸
配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステル
またはそれらの塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクロー_ナ
ナル抗体の何れであってもよい。

15 G P R 1 4 (S E N R) (例えば、本発明の配列番号：3または配列番号：1
1で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩 (以下、G P R 1 4 (S E N R) 等と略
記する場合がある)に対する抗体は、G P R 1 4 (S E N R) 等を抗原として用
い、自体公知の抗体または抗血清の製造法に従つて製造することができます。
(モノクローナル抗体の作製)

(a) モノクローナル抗体產生細胞の作製

20 G P R 1 4 (S E N R) 等は、哺乳動物に対して投与により抗体產生が可能な
部位にそれ自身あるいは粗体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体產
生能を高めるため、完全フロイントアジュベントや不完全フロイントアジュベ
ントを投与してもよい。投与は通常2～6週毎に1回ずつ、計2～10回程度行な
われる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギが挙げられるが、マウスおよびラットが好ま

しく用いられる。

モノクローナル抗体產生細胞の作製に際しては、抗原を免疫された温血動物、例えば、マウスから抗体価の認められた個体を選択し最終免疫の2～5日後に脾臍またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体產生細胞を骨髓細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体产生ハイブリドーマを調製することがで
きる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、標識化G P R 1 4 (S E N R) 等と
抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識剤の活性を測定することにより
抗合性などを確認することができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケラーーとミルスタン
の方法 (ネイチャー (Nature)、256巻、495頁 (1975年)) に従い実
施することができる。融合促進剤としては、例えば、ポリエチレングリコール
(PEG) やセンダクイルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いら
れる。

骨髓細胞としては、例えば、NS-1、P 3 U 1、SP 2 / 0などなどが挙げら
れるが、P 3 U 1が好ましく用いられる。用いられる抗体產生細胞 (脾臍細胞)
数と骨髓細胞数との好ましい比率は1：1～20：1程度であり、PEG (好
ましくは、PEG 1 000～PEG 6 000) が10～80%程度の濃度で添加
され、約20～40℃、好ましくは約30～37℃で約1～10分間インキュベ
ートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

モノクローナル抗体产生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使
用できるが、例えば、G P R 1 4 (S E N R) 等の抗原を直接あるいは粗体とと
もに吸着させた固相 (例、マイクロプレート) にハイブリドーマ培養上清を添加
し、次に放射性物質や酵素などで標識した抗免疫グロブリン抗体 (細胞融合に用
いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる) また
はプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗
免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養
上清を添加し、放射性物質や酵素などで標識したポリペプチド等を加え、固相に
結合したモノクローナル抗体を検出する方法などが挙げられる。

モノクローナル抗体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従つて行
なうことができるが、通常はH A T (ヒボキサンチン、アミノアデリン、チミジ

ン) を添加した動物細胞用培地などで行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのように培地を用いても良い。例えば、1～20%、好みしくは10～20%の牛胎児血清を含む RPMI 1640 培地、1～1.0% の牛胎児血清を含む G IT 培地 (和光利興工業(株)) またはハイブリドーマ培養用無血清培地 (SFM-101、日本製薬(株))などを用いることができる。培養温度は、通常 20～40°C、好みしくは約 37°C である。培養時間は、通常 5 日～3 週間、好みしくは 1 週間～2 週間である。培養は、通常 5% 炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗体価中の中の抗体価の測定と同様にして測定できる。

(b) モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同様に免疫グロブリンの分離精製法(例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体(例、DEAE)による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相またはプロテイン A あるいはプロテイン Gなどの活性吸着剤により抗体のみを探し、結合を解離させて抗体を帯びる特異的精製法)に従って行なうことができる。

〔ポリクローナル抗体の作製〕

本発明のポリクローナル抗体は、それ自身公知あるいはそれに準じる方法によって製造することができます。例えば、免疫抗原(本発明のポリペプチド等の抗原)とキャリアー蛋白質との複合体をつくり、上記のモノクローナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、該免疫動物から本発明のレセプター蛋白質等に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造できる。

哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体に関し、キャリアー蛋白質の種類およびキャリアーとハブテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハブテンに対して抗体が効率良くできれば、どの様なものをどの様な比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミン、ウシサイログロブリン、キーホール・リンベット・ヘモシアニン等を重量比でハブテン 1 に対し、約 0.1～2.0、好みしくは約 1～5 の割合でカブルさせる方

法が用いられる。

また、ハブテンとキャリアーのカプリングには、種々の結合剤を用いることができるが、グルタルアルdehyドやカルボジミド、マレイミド活性エスチル、チオ基、ジチオビリジル基を含有する活性エスチル試薬等が用いられる。

結合物は、温血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは抗体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全プロントアジュベントや不完全プロントアジュベントを投与してもよい。投与は、通常約 2～6 週毎に 1 回ずつ、計約 3～10 回程度行なうことができる。ポリクローナル抗体は、上記の方法で免疫された哺乳動物の血清、腹水など、好みしくは血液から採取することができる。

抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の血清中の抗体価の測定と同じにして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従つて行なうことができると。

以下に(1)本発明のポリペプチド、その前駆体タンパク質、及びリペプチドまたは前駆体タンパク質をコードする DNAなどを用いた GPR14 (SEN R) と、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質との結合性を変化させる化合物(アゴニスト、アンタゴニスト)のスクリーニング方法、(2)本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有する DNA と相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いる診断方法、(3)本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエスチルまたはそれらの塩に対する抗体を用いる診断方法、(4) GPR14 (SEN R) またはその塩に対する抗体を用いる診断方法、(5)本発明のポリペプチドに関する遺伝子診断法および(6) GPR14 (SEN R) に関する遺伝子診断法について具体的に説明する。

(1) 本発明のポリペプチド、その前駆体タンパク質、及びリペプチドまたは前駆体タンパク質をコードする DNAなどを用いた GPR14 (SEN R) と、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質との結合性を変化させる化合物(アゴニスト、アンタゴニスト)のスクリーニング方法

G PR 1.4 (SEN R) またはその塩やその部分ペプチドもしくはその塩を用いるが、または組換え型G PR 1.4 (SEN R) の発現系を構築し、該発現系を用いたレセプター結合アッセイ系を用いることによって、ポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させる化合物(例えば、ペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、多糖生産物など)またはその塩をスクリーニングすることができる。このような化合物には、G PR 1.4 (SEN R)を介して細胞刺激活性(例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca²⁺遊離、細胞内cAMP生成、細胞内cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内タンパク質のリソ球化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など)を有する化合物(即ちG PR 1.4 (SEN R)アゴニスト)と該細胞刺激活性を有しない化合物(即ちG PR 1.4 (SEN R)アンタゴニスト)などが含まれる。「リガンドとの結合性を変化させる」とは、リガンドとの結合を阻害する場合とリガンドとの結合を促進する場合の両方を包含するものである。

本発明は、(i) G PR 1.4 (SEN R)もしくはその塩または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドもしくはその塩に、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を接触させた場合と(ii) 上記したG PR 1.4 (SEN R)もしくはその塩または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドもしくはその塩に、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合との比較を行なうことを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と上記したG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させた場合に、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合との比較を行うことを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と上記したG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させた場合に、本発明のスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法においては、(i) 上記したG PR 1.4 (SEN R)または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドに、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を接触させた場合と(ii) 上記したG PR 1.4 (SEN R)または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドに、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合における、例えば該G PR 1.4 (SEN R)または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドに対するリガンドの結合量、細胞刺激活性などを測定して比較する。

本発明のスクリーニング方法は具体的には、
 ①標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を、上記したG PR 1.4 (SEN R)もしくはその塩または該G PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドまたはその塩に接触させた場合と、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物をG PR 1.4 (SEN R)もしくはその塩またはG PR 1.4 (SEN R)の部分ペプチドもしくはその塩に接触させた場合における、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質の該G PR 1.4 (SEN R)もしくはその塩、または該部分ペプチドもしくはその塩に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、
 ②標識した本発明のポリペプチドまたは該細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合と、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物をG PR 1.4 (SEN R)を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合における、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質の該細胞または該細胞の膜画分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、
 ③標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を、G PR 1.4 (SEN R)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したG PR 1.4 (SEN R)に接触させた場合と、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物をG PR 1.4 (SEN R)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したG PR 1.4 (SEN R)に接触させた場合における、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質の該G PR 1.4 (SEN R)に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とG PR 1.4 (SEN R)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

49

① G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物 (例えば、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質) を G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞に接触させた場合と、G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物および試験化合物を G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞に接触させた場合における、G P R 1 4 (S E N R) を介した細胞刺激活性 (例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内 C_{a}^{2+} 游離、細胞内 cAMP 生成、細胞内 cGMP 生成、細胞内タンパク質のリン酸化、c-fos の活性化、pH の低下などを促進する活性またはその他の活性などを測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその他のスクリーニング方法、および

② G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物 (例えば、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質など) を G P R 1 4 (S E N R) をコードする DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した G P R 1 4 (S E N R) に接触させた場合と、G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物および試験化合物を、G P R 1 4 (S E N R) をコードする DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した G P R 1 4 (S E N R) に接触させた場合における、G P R 1 4 (S E N R) を介する細胞刺激活性 (例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内 C_{a}^{2+} 游離、細胞内 cAMP 生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内タンパク質のリン酸化、c-fos の活性化、pH の低下などを促進する活性または抑制する活性などを測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と G P R 1 4 (S E N R) との結合性を変化させる化合物またはその他のスクリーニング方法などである。

本発明のスクリーニング方法の具体的な範明を以下にする。

49

スクリーニングに用いられるものとしては、粗換体を用いて大量発現させた G P R 1 4 (S E N R) などが適している。

G P R 1 4 (S E N R) を製造するには、上記の方法などが用いられる。本発明のスクリーニング方法において、G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞あるいは該細胞膜面などを用いる場合、後に記載する調製法に従えばよい。

5 G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞を用いる場合、該細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行うことができる。

G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞としては、G P R 1 4 (S E N R) を発現した宿主細胞をいうが、該宿主細胞としては、上記の大腸菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが挙げられる。

膜画分としては、細胞を破砕した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破砕方法としては、Potter-Elvehjem 型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやボリトロン (Kinematica社) による破砕、超音波による破砕、フレンチプレスなどで加圧しながら細胞を細ハノスルから噴出させることによる破砕などが挙げられる。細胞膜の画分には、分画遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分画法が主として用いられる。例えば、細胞破砕液を低速 (500 rpm ~ 3000 rpm) で短時間 (通常、約 1 分 ~ 10 分) 遠心し、上槽をさらに高速 (16000 rpm ~ 30000 rpm) で通常 30 分 ~ 2 時間遠心し、得られる沈殿を膜画分とする。膜画分には、発現した G P R 1 4 (S E N R) と細胞由来のリン脂質や膜タンパク質などの膜成分が多く含まれる。

10 G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞や膜画分中の G P R 1 4 (S E N R) の量は、1 細胞当たり 10^3 ~ 10^6 分子であるのが好ましく、 10^6 ~ 10^7 分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど膜画分当たりのリガンド結合活性 (比活性) が高くなり、高濃度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と G P R 1 4 (S E N R) との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上記の①~③を実施するた

50

まず、本発明のスクリーニング方法に用いる G P R 1 4 (S E N R) としては、上記の G P R 1 4 (S E N R) または H G P R 1 4 (S E N R) の部分ペプチドを含有するものであれば何れのものであってもよいが、温血動物の臓器の膜画分などが好適である。しかし、特にヒト由來の臓器は入手が極めて困難なことから、

めには、適当な G P R 1 4 (S E N R) 画分と、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質が用いられる。G P R 1 4 (S E N R) 画分としては、天然型の G P R 1 4 (S E N R) 画分か、またはそれと同等の活性を有する組換え型 G P R 1 4 (S E N R) 画分などが望ましい。ここで、同等の活性とは、同等のリガンド結合活性などを示す。標識したリガンドとしては、標識したリガンド、標識したリガンドアノログ化合物などが用いられる。例えば [³H]、 [¹²⁵I]、 [¹⁴C]、 [³⁵S] などで標識されたリガンドなどを利用することができる。

具体的には、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と G P R 1 4 (S E N R) との結合性を変化させる化合物のスクリーニングを行うには、まず G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニングに適したバッファーに懸濁することによりレセプター標品を調製する。バッファーには、p H 4 ~ 10 (望ましくは p H 6 ~ 8) のリン酸バッファー、トリス一塩酸バッファーなどのリガンドとレセプターとの結合を阻害しないバッファーであればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させることの目的で、C H A P S、T w e e n - 8 0 TM (花王アトラス社)、ジキトニン、オキシコレートなどの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによるレセプターや本発明のポリペプチドの分解を抑える目的で P M S F、ロイペプチン、E - 6 4 (ペプチド研究室製)、ペプチダーンなどのプロテアーゼ阻害剤を添加することもできる。0.01 ml ~ 1.0 ml の該レセプター溶液に、一定量 (5 0 0 0 c p m ~ 5 0 0 0 0 0 c p m) の標識した本発明のポリペプチドを添加し、同時に 1.0⁻¹⁰ ~ 1.0⁻⁷ M の試験化合物を共存させることによって、非特異的結合量 (N S B) を知るために大過剰の未標識の本発明のポリペプチドを加入了用意する。反応は 0 °C から 5 0 °C、望ましくは 4 °C から 3 7 °C で 20 分から 2 4 時間、望ましくは 3 0 分から 3 時間行う。反応後、ガラス繊維濾紙で液體シンチレーションカウンターまで洗浄した後、ガラス繊維濾紙に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターまたはマーカウンターで計測する。拮抗する物質がない場合のカウント (B₀) から非特異的結合量 (N S B) を引いたカウント (B₀ - N S B) を 1.00%とした時、特異的結合量 (B - N S B) が例えば

50%以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択することができる。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と G P R 1 4 (S E N R) との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上記の④～⑥の方法を実施するためには、G P R 1 4 (S E N R) を介する細胞刺激活性性 (例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内 C a ²⁺遊離、細胞内 c A M P 生成、細胞内 c G M P 生成、イノシトール核酸生、細胞膜電位変動、細胞内タンパク質のリン酸化、c - f o s 的活性化、p H の低下などを促進する活性または抑制する活性など) を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定することができます。具体的には、まず、G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞をマルチウェルプレート等に培養する。スクリーニングを行うには前もっては新鮮な培地あるいは細胞に毒性を示さない適当なバッファーに交換し、試験化合物などを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性性の指標とする物質 (例えば、アラキドン酸など) の生成が、細胞が含有する分解酵素によって検定困難な場合は、該分解酵素に対する阻害剤を添加してアッセイを行なつてもよい。また、c A M P 産生抑制などの活性については、フォルスコリンなどで細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する産生抑制作用として検出することができる。

細胞刺激活性性を測定してスクリーニングを行なうには、適当な G P R 1 4 (S E N R) を発現した細胞が必要である。本発明の G P R 1 4 (S E N R) を発現した細胞としては、前述の組換え型 G P R 1 4 (S E N R) 発現細胞株などが望ましい。

試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などが挙げられる。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と G P R 1 4 (S E N R) との結合性を変化させる化合物またはその他のスクリーニング用キットは、G P R 1 4 (S E N R) またはその壺、G P R 1 4 (S E N R) の部分ペプチドまた

53

はその塩、GPR14 (SENR) を含有する細胞、あるいはGPR14 (SENR) を含有する細胞の膜画分、および本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を含有するものである。

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

5 1. スクリーニング用試薬

①測定用緩衝液および洗浄用緩衝液
Hanks'Balanced Salt Solution (キラコ社製) に、0.05%のウシ血清アルブミン (シグマ社製) を加えたもの。

孔径0.45μmのフィルターで過濾滅菌し、4℃で保存するか、あるいは用時簡便でも良い。

10 ②GPR14 (SENR) 標品

GPR14 (SENR) を発現させたCHO細胞を、1.2穴プレートに5×10⁶個/穴で播種し、37℃、5%CO₂、95%airで2日間培養したものの。

15 ③標識リガンド

(³H)、(¹⁴C)、(³⁵S)などで標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質適当な溶媒または緩衝液に溶解したものを4℃あるいは-20℃にて保存し、用時に測定用緩衝液にて1μMに希釈する。

20 ④リガンド標準備液

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を0.1%ウシ血清アルブミン (シグマ社製) を含むPBSで1mMとなるように溶解し、-20℃で保存する。

2. 測定法

①1.2穴粗織培養用プレートにて培養したGPR14 (SENR) を発現させた細胞を、測定用緩衝液1mLで2回洗浄した後、490μLの測定用緩衝液を各穴に加える。

②10⁻⁹～10⁻¹⁰Mの試験化合物溶液を5μL加えた後、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を5μL加え、室温にて1時間反応させる。

54

る。非特異的結合量を知るためにには試験化合物のかわりに10⁻³Mの本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を5μL加えておく。

③反応液を除去し、1mLの洗浄用緩衝液で3回洗浄する。細胞に結合した標識リガンドを0.2N NaOH-1%SDSで溶解し、4mLの液体シンチレーターA (和光純葉製) と混合する。

④液体シンチレーションカウンター (ベックマン社製) を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding (PMB) を次のように求めめる。

式

$$PMB = \left[(B - NSB) / (B_0 - NSB) \right] \times 100$$

PMB : Percent Maximum Binding

B : 様体を加えた時の値

NSB : Non-specific Binding (非特異的結合量)

B₀ : 最大結合量

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR)との結合を変化させる(結合を阻害あるいは促進する)化合物であり、具体的にはGPR14 (SENR)を介して細胞刺激活性を有する化合物またはその塩(いわゆるGPR14 (SENR)アゴニスト)、あるいは該刺激活性を有しない化合物(いわゆるGPR14 (SENR)アンタゴニスト)である。該化合物としては、ペプチド、タンパク、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物などが挙げられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

上記GPR14 (SENR)アゴニストであるかアンタゴニストであるかの具体的な評価方法は以下の(i)または(ii)に従えばよい。

(i) 上記①～③のスクリーニング方法で示される前駆体タンパク質とGPR14 (SENR)との結合性を変化させる(特に、結合を阻害する)化合物を得た後、該化合物が上記したGPR14 (SENR)を介する細胞刺激活性を有しているか否かを測定する。細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はGPR14 (SENR)

10

15

20

25

R) アゴニストであり、競合性を有しない化合物またはその塩はG P R 1 4 (S E N R) アンタゴニストである。

(ii) (a)試験化合物をG P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞に接触させ、上記G P R 1 4 (S E N R) を介した細胞刺激活性を測定する。細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はG P R 1 4 (S E N R) アゴニストである。

(b)G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物(例えば、本発明のポリペプチド、その前駆体タンパク質またはS E N Rアゴニストなど)をG P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞に接触させた場合と、G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物および試験化合物をG P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞に接触させた場合における、G P R 1 4 (S E N R) を介した細胞刺激活性を測定し、比較する。G P R 1 4 (S E N R) を活性化する化合物による細胞刺激活性を減少させ得る化合物またはその塩はG P R 1 4 (S E N R) アンタゴニストである。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質が有する生理活性と同様の作用を有しているので、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と同様に安全で低毒性な医薬として有用である。

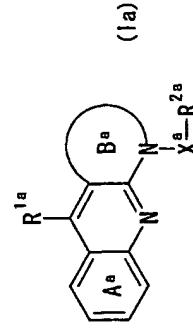
逆に、G P R 1 4 (S E N R) アンタゴニストは、G P R 1 4 (S E N R) に対する本発明のポリペプチドが有する生理活性を抑制することができるので、該対する本発明のポリペプチドが有する生理活性を抑制することで有用である。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質は不安の早過像作用に関与していることから、G P R 1 4 (S E N R) アゴニストは、例えば注意欠陥障害、ナルコレプシーなどの疾患の治療・予防剤として用いることができる。G P R 1 4 (S E N R) アンタゴニストは、例えば不安、うつ病、不眠症、精神分裂症、恐怖症などの疾病的治療・予防剤として用いることができる。

本発明のスクリーニング法またはスクリーニング用キットで得られるG P R 1 4 (S E N R) アンタゴニストとして有用な化合物として、例えば、式(I a) :

(1)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁₋₁₀アルキルなど)アルキルなどが挙げられる) ;

(2)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃₋₈シクロアルキルなどが挙げられる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、イン



[式中、A¹は置換されていてもよいベンゼン環を、B¹は置換されていてもよい1～8員環を、X¹は直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{2a}は置換されていてもよい環状基を示す]で表されているアミノ基を、R^{2a}は置換されていてもよい環状基を示す]で表される化合物またはその塩が挙げられる。

上記式中、A¹で示される「置換されていてもよい複素環」において、ベ

ンゼン環が有していてもよい複素環基、二トロ基、ハロゲン原子、置換され

ていてもよいアミノ基、式 R^{4a}-Y¹-で表される基(式中、Y¹は酸素原子または酸化されたてもよい硫黄原子を、R^{4a}は置換されていてもよい炭水

素または置換されていてもよい複素環基を示す)、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基な

どが用いられる。

A¹で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有

していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」およびR⁴aで示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、

(1)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁₋₁₀アルキルなど)アルキルなどが挙げられる) ;

(2)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチ

ル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃₋₈シクロアルキルなどが挙げら

れる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、イン

ダン-1-イル、インダン-2-エイルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していくともよく;さらに、隣シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素基を形成していくよい;

(3) アルケニル(例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロデル、2-ベンテン二ル、3-ヘキセニルなどのC₂-₆アルケニル、好ましくは低級(C₂-₆)アルケニルなどが挙げられる);

(4) シクロアルケニル(例えば、2-シクロベンテン二ル、2-シクロヘキセニル、2-シクロベンチル、2-シクロヘキセニルメチルなどのC₈-₈シクロアルケニルなどが挙げられる);

(5) アレキニル(例えば、エチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル、1-ブチニル、2-ベンテン二ル、3-ヘキシニルなどのC₂-₁₀アルキニル、好ましくは低級(C₂-₆)アルキニルなどが挙げられる);

(6) アリール(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆-₁₄アリール、好ましくはC₆-₁₀アリール、さらには好ましくはフェニルなどが挙げられる);

(7) アラカルキル(例えば、1～3個のC₆-₁₄アリールを有するC₁-₁₀アルキル、好ましくは、フェニル-C₁-₄アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどのC₁-₄アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換させててもよいチオール基(例、チオール、C₁-₄アルキルチオなど)、置換させててもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-₄アルキルアミノ、ジC₁-₄アルキルアミノ等から水素原子1個を除いて形成される基など)が挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～8員(好ましくは5～6員)の芳香族單環式複素環(例えばフラン、チオフラン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1,2,3-オキサゾゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアゾール、1,2,4-チアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール)が挙げられる。

1-4アルキルアルアミノ、モノC₂-₆アルカルノイルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、フェニル-1-アルキル(C₁-₄)アルキル、C₃-₇シクロアルキル、エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシリ基(例、カルボキシリル、C₁-₄アルコキシカルボニル、低級(C₇-₁₀)アルキルカルボモイル、カルバモイル、モノC₁-₄アルキルカルバモイル、ジC₁-₄アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換させててもよいC₁-₄アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換させててもよいC₁-₄アルコキシ(例、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁-₄アルキレンジオキシリ(例、-O-CH₂-O-、-O-O-C

H₂-CH₂-O-など)、ホルミル、C₂-₄アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-₄アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタノスルホニルなど)、C₁-₄アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタノスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

A*で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有しているよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR⁴で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、富貴原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5～8員の芳香族複素環、飽和または不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～8員(好ましくは5～6員)の芳香族單環式複素環(例えばフラン、チオフラン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1,2,3-オキサゾゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアゾール、1,2,4-チアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール)が挙げられる。

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換させててもよいチオール基(例、チオール、C₁-₄アルキルチオなど)、置換させててもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-₄アルキルアミノ、ジC₁-₄アルキルアミノ等から水素原子1個を除いて形成される基など)が挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～8員(好ましくは5～6員)の芳香族單環式複素環(例えばフラン、チオフラン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1,2,3-オキサゾゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアゾール、1,2,4-チアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール)が挙げられる。

59

60

ゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダシン、ピリミジン、トリアシン等)などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チオラーン、ジチオラーン、オキサチオラーン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサシン、オキサジアシン、チアジン、チアジン、チアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ピラジン、ピラン、オキセビン、アゼビンなど、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部または全員の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

また、A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい複素環基」およびR⁴⁰で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、下記のR⁴¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)おおよびC₅-₈シクロアルカジエンなどの5～8員(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和の單環式非芳香族複素環(上記した単環式複素環(单環式芳香族複素環および単環式非芳香族複素環)および5～8員の環状炭化水素(C₅-₈シクロアルカン、C₅-₈シクロアルケン、C₅-₈シクロアルカジエンなどの5～8員(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和の脂質式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；など)から選ばれる2～3個(好ましくは、2個)の環が縮合して形成する縮合環から水素原子1個を除いて形成される基などであってもよく、これららの縮合環は飽和の縮合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香族縮合環の何れであってもよい。

かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なる2個の複素環(好ましくは、1個の複素環と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異なる2個の芳香族複素環)が縮合した環；1個の複素環と1個の同素環(好ましくは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらには好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環)が縮合した環；などがあげられ、このような縮合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリンなどが挙げられる。

A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」(上記したA'で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、下記のR⁴¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)おおよびC₁-₄アルキル基(例、アミノ、モノC₁-₄アルキルアミノ、ジC₁-₄アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、フェニル低級(C₁-₄)アルキル、C₃-₇シクロアルキル、エステル化またはアミド化さ

61

れでいてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、低級(C_{7-10})アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハログン原子または C_{1-4} アルコキシン（例、トリフルオロメチル、メチル、エチル、カルキシド）で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロエトキシなど）、ハログン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシン（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{1-4} アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 C_{1-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタансルホニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルfonyl（例、メタンスルfonyl、エタансルfonylなど）などから選ばれる置換基 $1\sim 3$ 個をそれ自身でいてもよいメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $\text{sec}-$ ブチル、 $\text{tert}-$ ブチル、ベンチル、オクチル、ヘプチル、ヘキシル、オクタル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる。

また、A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有している「置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例、テトラヒドロビロール、ピペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成基原子から水素原子1個を除いて形成され、置換原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していくよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハログン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハログン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチル、エチル、カルボキシ、ブトキシ、トリフルオロメチル（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベリル、イソバ

62

エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

A'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有している「置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」（上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していくてもよいアミノ基）としては、水素、「置換されていてもよい複素環基」（上記したA'で示される「置換されていてもよい複素環基」におけるベンゼン環が有していくてもよいアミノ基）としては、水素、「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（上記したA'で示される「置換されていてもよい複素環基」におけるベンゼン環が有していくてもよいアミノ基）としては、水素、「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

- (1) 水素、
- (2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $\text{sec}-$ ブチル、 $\text{tert}-$ ブチル、ベンチル、オクチル、ヘプチル、ヘキシル、オクタル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる）；
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；
- (4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-\text{pen-$ テニル、 $3-\text{he}-\text{キセニル}$ などの C_{2-10} アルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる）；
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどの C_{3-7} シクロアルケニルなどが挙げられる）；
- (6) 置換されていてもよい5~6員の單環の芳香族基（例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベリル、イソバ

6

レリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘブタノイル、オクタノイル、シクロブタノカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロロヘキセンカルボニル、ベンゾイルニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5～6員の環状の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、オモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル基またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁₋₄アルキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁₋₄アルキルカルボモイル、ジC₁₋₄アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₁₋₄アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₄アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置

A°で示される「置換されているてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有しているもよい置換基としての「エステル化されてもよいカルボキシル基」としては、水素、「置換されているてもよい炭化水素基」（上記したA°で示される「置換されているてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されているてもよい炭化水素基」と同様な基など）などがカルボニルオキシ基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

64

(1) 水素、 (2) 置換さ ンプロビル、 ル、インベン ル、シリルなどのC れる) ;	(3) 置換さ ブチル、シジ アルキルな ーペンテニル、 -6) アルケチ (5) 置換さ 2-シクロ- チルなどの (6) 置換さ がカルボニ -6) アルニ ニル、エト フトキシカ いアルキル (6) 置換 ゲン(例、 されていて されていて アルキルア チオモルホ エステル化
5	
10	
115	
20	
25	

25

(1) 水素、		
(2) 置換されてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ブチル、イソブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC ₁₋₁₀ アルキル、好ましくは低級(C ₁₋₆)アルキルなどが挙げられる) :	5	
(3) 置換されてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC ₃₋₇ シクロアルキルなどが挙げられる) :	10	
(4) 置換されてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどのC ₂₋₁₀ アルケニル、好ましくは低級(C ₂₋₆)アルケニルなどが挙げられる) :	15	
(5) 置換されてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどのC ₃₋₇ シクロアルケニルなどが挙げられる) :	20	
(6) 置換されてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級(C ₁₋₆)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルケニル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、およびゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C ₁₋₄ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC ₁₋₄ アルキルアミノ、ジC ₁₋₄ アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル	25	

ゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} -アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ C_{1-4} -アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル

C_{1-4} -アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} -アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} -アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} -アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} -アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} -アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} -アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} -アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} -アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、

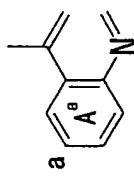
(1) 水酸基；

(2) 「置換されていてもよいアミノ基」(上記した A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど)；などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

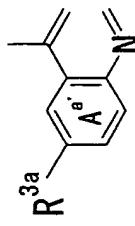
A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有っていてもよいベンゼン環に置換してもよい。また、 A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これらの中のうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級(C_{1-6})アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(C_{1-6})アルキレンオキシ(例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、アルキレンジオキシ(例、 $-O-O-CH_2-$ 、 $-O-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、低級(C_{2-6})アルケニレン(例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-$ など)、低級(C_{4-6})アルカジエニレン(例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など)などを形成していく。

A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、二トロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $R^{4\bullet}-Y^{\bullet}-$ で表される基(式中、 Y^{\bullet} は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 $R^{4\bullet}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)などが好ましく、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $R^{4\bullet}-Y^{\bullet}-$ で表される基(式中、 Y^{\bullet} は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 $R^{4\bullet}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)などが好ましく、とりわけ、低級(C_{1-4})アルキル、ハロゲン原子などが好ましい。

また、 A^{\bullet} で示される「置換されていてもよいベンゼン環」としては、式：

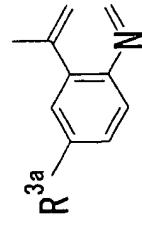


で示されるベンゼン環上の「a」の位置に少なくとも一つの置換基を有するベンゼン環が好ましく、なかでも、式：



[式中、 A^{\bullet} は置換基 $R^{4\bullet}$ 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、 $R^{4\bullet}$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、二トロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 $R^{4\bullet}-Y^{\bullet}-$ で表される基(式中、 Y^{\bullet} は酸素原子または酸化されていてもよい複素環基を、 $R^{4\bullet}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基

環基を示す)を示す」で表されるベンゼン環が好ましく、とりわけ、式:



〔式中、R³は上記と同様を示す〕で表されるベンゼン環が好ましい。上記式中、R³としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R⁴—Y¹—で表される基(式中、Y¹は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)が好ましく、なかでも、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハログン原子などが好ましく、とりわけ、置換されていてもよい低級アルキル基またはハロゲン原子が好ましい。

上記式中、B¹で示される「置換されていてもよい5～8員環」としては、例えば、式:

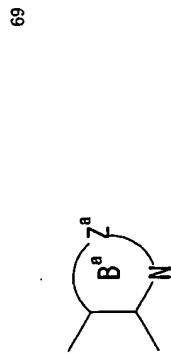


〔式中、Z^aは、環B¹が置換されていてもよい飽和の5～8員環を形成しうる飽和の2価の基を示す〕で表される「置換可能な任意の位置に置換基を有している、よい飽和の5～8員環などが選択られるが、かかる飽和の5～8員環は、部分的に不飽和結合を有していてもよく、さらに芳香環を形成していてもよい。環B¹としては、置換されていてもよい飽和の5～8員環が好ましい。なお、ここで、環B¹としての「置換されていてもよい飽和の5～8員環」における「飽和の5～8員環」とは、「環B¹とキノリン環とが結合環を形成する部位における二重結合以外の環B¹を構成する結合が全て飽和の一重結合(単結合)である5～8員環」を意味し、環B¹としての「置換されていてもよい不飽

和の5～8員環〕における「不飽和の5～8員環」とは、「環B¹とキノリン環とが結合環を形成する部位における二重結合以外の環B¹を構成する結合の少なくとも一つが不飽和結合である5～8員環」を意味する。

上記式中、Z^aで示される飽和の2価の基は、環B¹が置換されていてもよい飽和の5～8員環を形成しうるものであれば何れでもよい。すなわち、Z^aとしては、直鎖部分の原子数が2～5の飽和の2価の基(好ましくは、直鎖部分の原子数が2～5の飽和の2価の炭化水素基)であれば何れでもよいが、その具体例としては、例えば、(1) $-(CH_2)_{a1}-$ (a1は2～5の整数を示す。)、(2) $-(CH_2)_{b1}-Z^{a1}-(CH_2)_{b2}-$ (b1およびb2は同一または異なる2価の基を示す。但し、b1とb2との和は1～4である。Z^{a1}はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)、(3) $-(CH_2)_{d1}-Z^{a1}-(CH_2)_{d2}-Z^{a2}-(CH_2)_{d3}-$ (d1、d2およびd3は同一または異なる2～3の整数を示す。但し、d1、d2およびd3の和は0～3である。Z^{a1}およびZ^{a2}はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)、(4) $-(CH_2)_{e1}-Z^{a1}-(CH_2)_{e2}-Z^{a2}-(CH_2)_{e3}-Z^{a3}-(CH_2)_{e4}-$ (e1、e2、e3およびe4は同一または異なる2～3の整数を示す。但し、d1、d2およびd3の和は0～2である。Z^{a1}、Z^{a2}およびZ^{a3}はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)など(好ましくは、 $-(CH_2)_{k1}-$ (k1は2～5の整数を示す。))が挙げられ、具体的には、例えば、 $-O(CH_2)_{k1}-$ (k1は1～4の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ (k1は1～4の整数)、 $-S(CH_2)_{k1}-$ (k1は1～4の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-S-$ (k1は1～4の整数)、 $-NH(CH_2)_{k1}-$ (k1は1～4の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-NH-$ (k1は1～4の整数)、 $-(CH_2)_{k2}-$ (k2は2～5の整数)、 $-NH-NH-$ 、 $-CH_2-NH-NH-$ 、 $NH-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-NH-$ などの2価の基が挙げられる。

上記式中、B¹で示される「置換されていてもよい5～8員環」としては、このように例示される「置換されていてもよい飽和の5～8員環」のみならず、部分的に不飽和結合を有する「置換されていてもよい不飽和の5～8員環」、あるいは「置換されていてもよい5～8員の芳香環」であってもよく、このような場合、式:



基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などが挙げられ、具体的には、例えば、 $\text{-O}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{O-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-S}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{S-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-NH}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{NH-}$ (n は1～3の整数)、 $\text{-}(\text{CH}_2)_{\text{n}}\text{-}$ (n は1～4の整数)、 -CH=CH- 、 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 -CO-NH- 、 $\text{-SO}_2\text{-NH-}$ などの2価の基が挙げられる。

X^aとしては、 $\text{-CO-O-CH}_2\text{-}$ を除く2価の基が好ましく、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基がさらに好ましく、なかでも、 $\text{C}_{1-4}\text{-アルキレン}$ 、 $\text{C}_{2-4}\text{-アルケニル}$ などが好ましく挙げられる。

X^bで示される2価の基は、任意の位置(好ましくは炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記A^aで示される「置換されていないベンゼン環」が有していてもよい「置換基」と同様な基およびオキソ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって、該2価の基のいずれの位置に置換していくてもよい。また、該2価の基が2個以上の場合は、これらのうち、2個の置換基が互に結合して、例えば、低級(C_{1-6})アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(C_{1-6})アルキレンオキシ(例、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ など)、低級(C_{1-6})アルキレンジオキシ(例、 $-\text{O}-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ など)、低級(C_{1-6})アルケニル(例、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ など)、低級(C_{1-6})アルカジエニレン(例、 $-\text{CH=CH-CH=CH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ など)、低級(C_{1-6})アルカジカルガニル(例、 $-\text{CH=CH-CH=CH-CH=CH-}$ など)などを形成していくてもよい。

上記式中、X^aで示される「直鎖部分の原子数が1～4の2価の基」としては、

- (1) $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ (n は1～4の整数を示す。)
- (2) $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}^{b1}\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ (n および $g2$ は同一または異なる2価の原子数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は1～3である。X^{b1}はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)、

(3) $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}^{b1}\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-X}^{b2}\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ (n 、 $h2$ および $h3$ は同一または異なる2～2の整数を示す。但し、 $h1$ 、 $h2$ および $h3$ の和は0～2である。X^{b1}およびX^{b2}はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す。但し、 $h2$ が0のとき、X^{b1}およびX^{b2}の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)などの飽和の2価の

上記式中、R^{c1}で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、

「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したA^aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよいオキソ基」(上記したA^aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」に

71

おけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」（上記した「共環基」と同様な基など）および「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、R¹¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、オール基、アミノ基、カルバキシル基、ハログен化されているC₁-アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハログン化されているC₁-アルコキシ（例、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロカルボキシル（例、カルボノイル、アセチル、プロピオニルなど）、C₁-アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。R¹¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換

基としては、(1) 置換させててもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンズル、ソル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、シルなどのC₁-₁₀アルキル、好ましくは低級(C₁-₆)アルキルなどが挙げられる)：

(2) 開換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロヘキサノオクチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクタヒドロシクロヘキシルなどが挙げられる）；該シクロアルキルは、ベンゼン疎結合し、インダン（例、インダン-1-エイル、インダン-2-エイルなど）

23

73

チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ビラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など)；などが好ましい。

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアルケニル、(6)置換されていてもよいアシル、(7)置換されていてもよいアリール、および(8)置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハログン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル、ハログン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁～4アルキレンジオキシ(例、-O—CH₂—O—、-O—CH₂—CH₂—O—など)、ホルミル、C₂～4アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁～4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニルー低級(C₁～4)アルキル、C₃～シクロアルキル、シアン、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁～4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど)～6員の環状アミノなど)、カルボキシル基、低級(C₁～4)アルコキシーカルボニル、低級(C₁～4)アルキルオキシーカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキルカルバモイル(好ましくは、ハログン、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁～4)アルキル、ハログン化されていてもよい低級(C₁～4)アルコキシ、フェニルー低級(C₁～4)アルキル、C₃～シクロアルキル、シアン、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R¹～R⁶で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

74

換されていてもよいアルキル〔例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されているてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エスチル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキカルボニル、低級(C_{7-10})アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハログン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されているてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-O-C_2H_2-O-$ 、 $-O-C_2H_5-C_2H_2-O-$ など)、フェニルー低級(C_{1-4})アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ホルミル、 C_{2-4} アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタансルフニルなど)などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有してい、でもよいメチル、エチル、プロピル、イソブチル、ブチル、イソブチル、 S_6C-1 ブチル、 t エターブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどを1～2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

上記式中、R²⁰で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、 C_{6-8} シクロアルカン(例、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)、 C_{6-8} シクロアルケン(例、1-シクロヘンテン、2-シクロヘンテン、3-シクロヘンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 C_{6-8} シクロアルカジェン(例、2,4-シクロヘンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等)かの5～8員(五員)／くは5～

6員) の飽和または不飽和の脂環式單環式複合水素；ベンゼンなどの6員の芳香族單環式複合水素；鹼素原子、硫質原子、氮素原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5～8員の芳香族單環式複合水素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族單環式複合水素環(脂肪族複合水素環)等；およびこれらの单環から選ばれる同一または異なる2～3個の環が結合した環等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

ここで「芳香族單環式複合水素環」としては、5～8員(好ましくは5～6員)の芳香族單環式複合水素環(例えばフラン、チオフェン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、ビラゾール、ピロール、オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、テトラソーラン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、「非芳香族單環式複合水素環」としては、例えば、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チオラン、オキオラン、オキサチオラン、ピロリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラソリジン、ピラソリン、オキサジン、オキサジン、チアシン、チアシン、チアジン、チアジン、モルボリン、チオモルボリン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエビン、アセビンなどの5～8員(好ましくは5～6員)の飽和あるいは不飽和の单環式非芳香族複合水素環(脂肪族複合水素環)など、あるいは上記した芳香族單環式複合水素環の一部または全部の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複合水素環などが挙げられる。

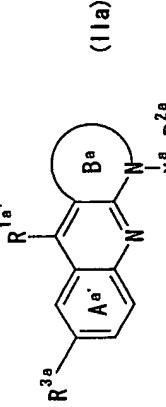
また、R^{2a}で示される「置換されていてもよい環状基」は、上記の如く例示した单環の同系または複合環から選ばれる2～3個(好ましくは2個)の同一または異なる2個が結合して形成する複合環から水素原子1個を除いて形成される基などであってもよく、これらの結合環は飽和の結合環、部分的に不饱和結合を有する結合環、芳香結合環の何れであってもよい。

なった2個の芳香族複合水素環)が結合した環；1個の複合環と1個の同系環(好ましくは、1個の複合環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複合水素環と1個のベンゼン環)が結合した環；などが挙げられ、このような結合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、インキノリン、シンノリンなどが挙げられる。

R^{2a}で示される「置換されていてもよい環状基」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記したA'で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されたてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

R^{2a}で示される「置換されていてもよい環状基」としては、5～6員の環状基が好ましく、5～6員の芳香族基が好ましく、さらにフェニル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリシル(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけフェニルが好ましい。

式(Ia)で表される化合物またはその塩のなかでも、式(IIa)：



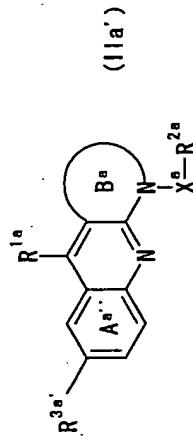
[式中、A'は置換基R^{1a}以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B'は直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1a}は1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基を、R^{3a}は置換されていてもよい複合環基、ニトロ基、ハログンで置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複合環基、二トロ基、R^{4a}は置換される基、Y^aは置換される基または式R^{4a}-Y^a-で表される基(式中、Y^aは酸素原子または置換された2個の複合環(好ましくは、1個の複合環と1個の芳香族複合水素環、さらに好ましくは、同一または異かかる複合環の好ましい例としては、同一または異なる2個の複合環(好ましくは、1個の複合環と1個の芳香族複合水素環を示す)を示す)で

5 6員) の飽和または不飽和の脂環式單環式複合水素；ベンゼンなどの6員の芳香族單環式複合水素；鹼素原子、硫質原子、氮素原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5～8員の芳香族單環式複合水素環(脂肪族複合水素環)等；およびこれらの单環から選ばれる同一または異なる2～3個の環が結合した環等から水素原子1

10 15 20

20

表される化合物またはその塩；および
式(I I a')：



[式中、A'は置換基R^{1a}以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B'は置換基を有しててもよいアミノ基または式R^{1a}-Y^a-で表される基(式中、Y'は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R^{1a}は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す]表される化合物またはその塩が好ましく用いられる。

上記式中、A'は置換基R^{1a}以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環およびA'は示される「置換基R^{1a}」以外にさらに置換基を有しててもよいベンゼン環における「ベンゼン環」が、置換基R^{1a}以外に有しててもよい「置換基」としては、上記A'で示される「置換されたベンゼン環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、R^{1a}で示される「置換されたアミノ基」としては、上記R^{1a}で示される「置換されていてもよいアミノ基」から無置換のアミノ基を除いた基、すなわち、上記R^{1a}で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を同一または異なる1～2個有するアミノ基などが挙げられるが、なかでも、「1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基」が好ましい。

かかる「1～2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたアミノ基」としては、

- (1) ハロゲン(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)、
- (2) ニトロ、
- (3) シアノ、
- (4) 水酸基、
- (5) 置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁-アルキルチオなど)、

(6) 置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-アルキルアミノ、ジC₁-アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モノホリノン、チオモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、

(7) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁-アルコキシカルボニル、低級(C₁-C₁₀)アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁-アルキルカルバモイル、ジC₁-アルキルカルバモイルなど)、

(8) ハロゲン原子またはC₁-アルコキシで置換されていてもよいC₁-アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、

(9) ハロゲン原子またはC₁-アルコキシで置換されていてもよいC₁-アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、

(10) C₁-アルキレンジオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-C(H₂)-O-など)、

(11) フェニル-低級(C₁-C₄)アルキル、

(12) C₃-シクロアルキル、カルミル、C₁-アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、

(13) C₁-アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、

(14) C₁-アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフ

イニルなど)などから選ばれる置換基1～3個を有していてもよい低級(C₁-o)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-オブチル、tert-オブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシルなど)を1～2個で置換されたアミノ基が挙げられ、アミノ基の置換基が2個である場合、同一でも異なっていてもよい。

上記式中、R³およびR^{3*}で示される「置換されていてもよい低級(C₁-o)アルキル」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」と同様なものが挙げられる。

上記式中、R³およびR^{3*}で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、R³およびR^{3*}で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、式 R⁴-Y⁴-で表される基において、R⁴で示される「置換されていてもよい低級(C₁-o)アルキル」および「置換されていてもよい複素環基」としては、上記Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい低級(C₁-o)アルキル」が挙げられる。

上記式中、式 R⁴-Y⁴-で表される基において、Y⁴で示される「酸化されてもよい硫黄原子」としては、例えば、S、S(O)、S(O)₂などが挙げられる。

式(1a)で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。また、式(1a)で表される化合物またはその塩は、例えば下記の方法、あるいはテトラヘドロンレターズ、40巻、5643～5646頁、特開平3-20189号公報、特公昭48-30280号公報などに記載の方法またはそれ

に準じた方法によって製造できる。

下記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物(1a)と同様な塩を形成していくてもよい。

また、下記反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペブチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していくてもよいC₁-oアルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、エトキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルポニルなど)、フェニルカルボニルカルボニル(例えば、ベンズオキシカルボニルなど)、C₁-oアルキルカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハログン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-oアルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していくてもよいC₁-oアルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、tert-オブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハログン原子(例えば、フッ素、塩素、ヨウ素など)、C₁-oアルキルカルボニル(例えば、アセチル、ブチリルなど)、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していくてもよいC₁-oアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-オブチルなど)、フェニル、C₁-oアルキル(例えば、ベンジルなど)、C₁-oアルキルカルボニル(例えば、アセチル、ブチリル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンジルカルボニル(例えは、ベンジルカルボニルなど)、ビラニル、フラン、シリルなどが用いられる。これ

81

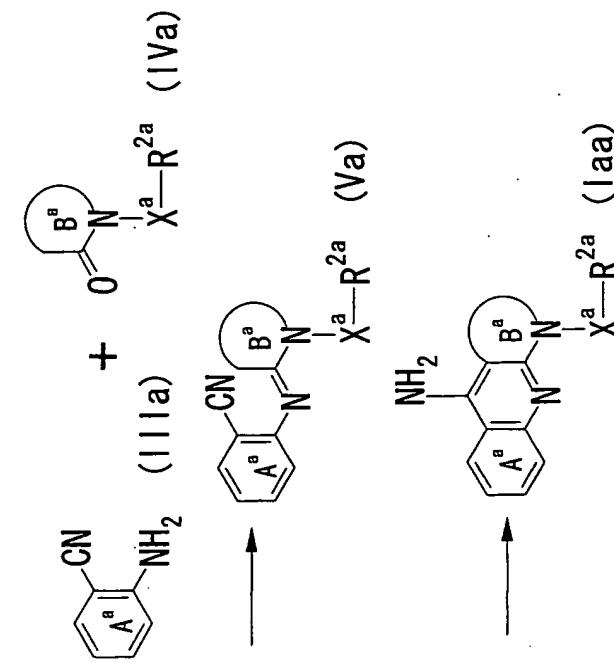
らの置換基としては、ハログン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₁₋₁₀アルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法（例えば、プロテクトタイプ・グルーブス・イン・オーガニック・ケミストリー（J.F.W.McOmie & Prentiss Ltd.、プレナムプレス社）に記載の方法）が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸ペラシクムなどで処理する方法が用いられる。

10 製造法

式(Ia)で表される化合物またはその塩のうち、R¹が無置換のアミノ基である式(Ia_a)で表される化合物またはその塩は、例えば、以下のスキームによって製造することができる。

82



[式中、各記号は上記と同意義を示す]

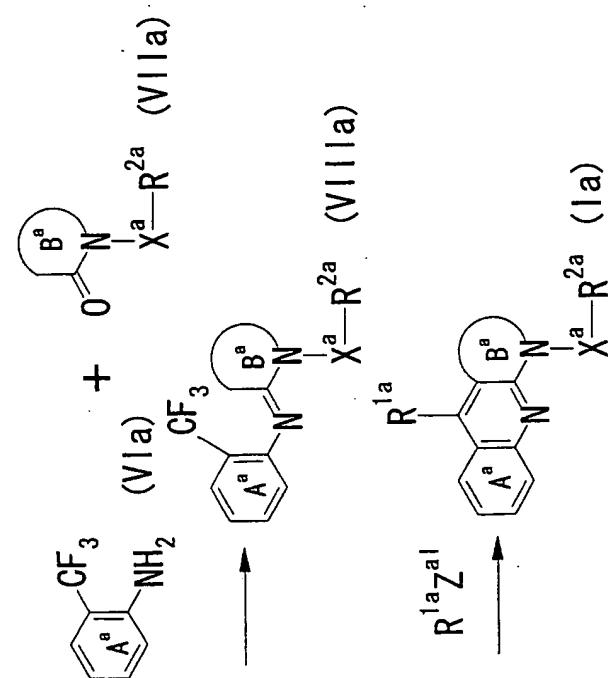
特開平3-220189号公報、特公昭4.8-30280号公報などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って、式(IIIa)で表される化合物またはその塩と式(IVa)で表される化合物またはその塩を反応させて得られる式(Va)で表される化合物またはその塩を環化反応に付すことにより、式(Ia_a)で表される化合物またはその塩を得ることができる。

式(Ia)で表される化合物またはその塩は、例えば、以下のスキームによって製造することができる。

5

6

83



84

テル、デトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N,N-メチルピロリドン等)、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。

式(VIIa)で表される化合物またはその塩に対して使用する式 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}}$ で表される化合物の量は、約0.5ないし2.0モル当量、好ましくは約0.8ないし1.0モル当量であり、この時の反応温度は約-80℃ないし200℃、好ましくは約-80℃ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし9.6時間、好ましくは約0.5ないし7.2時間である。

また、式(Ia)で表される化合物またはその塩のうち、 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}}$ が無置換のアミノ基でない化合物またはその塩は、公知の方法に従じて製造することができるが、例えば、上記スキームで合成される式(Ia)で表される化合物またはその塩を原料として用い、以下の反応に従って、種々変換することによって、製造するこどもできる。

[式中、 $\text{Z}^{\text{a}1}$ はアルカリ金属を示し、その他の記号は上記と同意義を示す]
テトラヘドロンレーダー、40巻、5643~5646頁などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って、式(VIa)で表される化合物またはその塩と式(VIIa)で表される化合物またはその塩などを反応させて得られる式(VIIa)で表される化合物またはその塩を式 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ で表される化合物と反応させることにより、式(Ia)で表される化合物またはその塩を得ることができる。

式 $\text{Z}^{\text{a}1}$ で表されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム等が挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えないければ特に制限はないが、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエー

10

ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N,N-メチルピロリドン等)、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。

式(VIIa)で表される化合物またはその塩に対して使用する式 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ で表される化合物の量は、約0.5ないし2.0モル当量、好ましくは約0.8ないし1.0モル当量であり、この時の反応温度は約-80℃ないし200℃、好ましくは約-80℃ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし9.6時間、好ましくは約0.5ないし7.2時間である。

また、式(Ia)で表される化合物またはその塩のうち、 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ が無置換のアミノ基でない化合物またはその塩は、公知の方法に従じて製造することができるが、例えば、上記スキームで合成される式(Ia)で表される化合物またはその塩を原料として用い、以下の反応に従って、種々変換することによって、製造するこどもできる。

[式中、 $\text{Z}^{\text{a}1}$ はアルカリ金属を示し、その他の記号は上記と同意義を示す]
テトラヘドロンレーダー、40巻、5643~5646頁などに記載の方法またはそれに準じた方法に従って、式(VIa)で表される化合物またはその塩と式(VIIa)で表される化合物またはその塩などを反応させて得られる式(VIIa)で表される化合物またはその塩を式 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ で表される化合物と反応させることにより、式(Ia)で表される化合物またはその塩を得ることができ

る。

式 $\text{Z}^{\text{a}1}$ で表されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム等が挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えないければ特に制限はないが、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエー

ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N,N-メチルピロリドン等)、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。

式(VIIa)で表される化合物またはその塩に対して使用する式 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ で表される化合物の量は、約0.5ないし2.0モル当量、好ましくは約0.8ないし1.0モル当量であり、この時の反応温度は約-80℃ないし200℃、好ましくは約-80℃ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし9.6時間、好ましくは約0.5ないし7.2時間である。

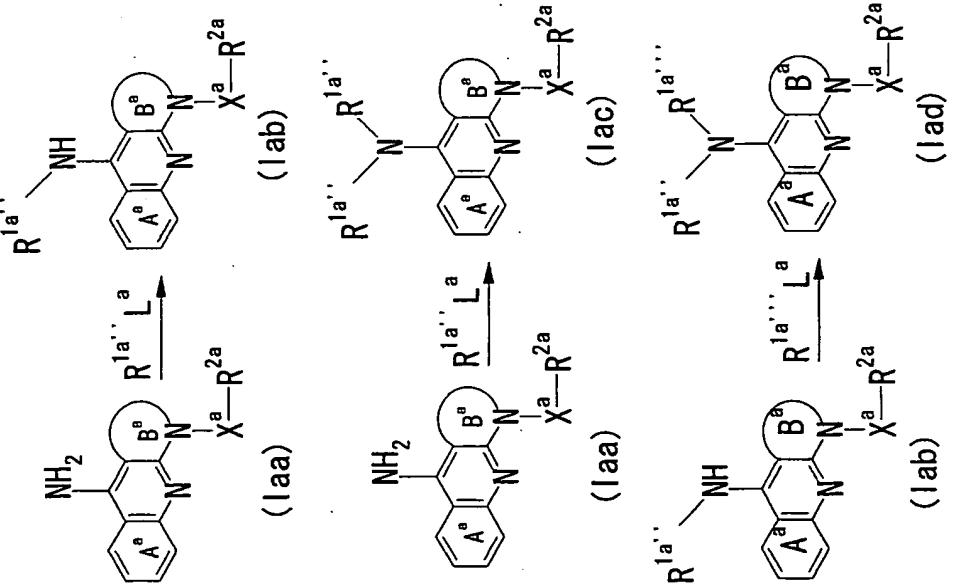
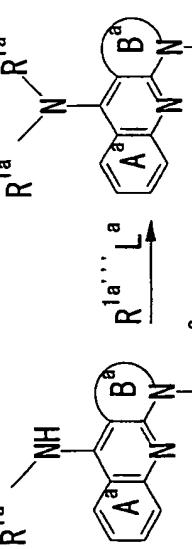
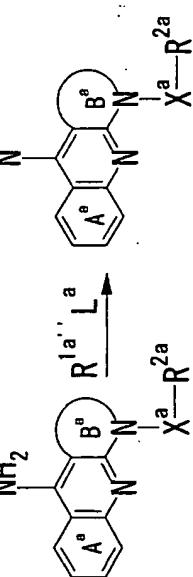
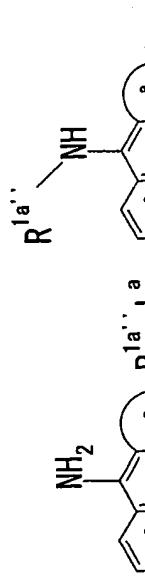
また、式(Ia)で表される化合物またはその塩のうち、 $\text{R}^1\text{---Z}^{\text{a}1}$ が無置換のアミノ基でない化合物またはその塩は、公知の方法に従じて製造することができるが、例えば、上記スキームで合成される式(Ia)で表される化合物またはその塩を原料として用い、以下の反応に従って、種々変換することによって、製造するこどもできる。

る。

式 $\text{Z}^{\text{a}1}$ で表されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム等が挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えないければ特に制限はないが、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエー

86



どのハロゲン原子あるいはメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のスルホン酸エステルなどが挙げられる。

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えないければ特に制限はないが、例えばエーテル系溶媒（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えばジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペタン等）、アミド系溶媒（ジメチルカルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピリドン等）、エスル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が用いられ、また、これらを2つ以上組合して用いてもよい。また、場合によっては、塩基（例えば、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2-テトラ-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバービドロー-1,3,2-シアザホスホリシン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム等）、あるいは、相間移動触媒（例えば、臭化トライアルアンモニアリウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム類および1,8-クランジン-6等のクラウンエーテル類等）または、塩基および相間移動触媒の存在下に行ってもよい。

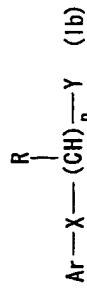
式(Ia)で表される化合物またはその塩に対して使用する式R¹a''-L¹aで表される化合物の量および式(Ia)またはその塩に対して使用する式R¹a''-L¹aで表される化合物の量は、約0.5ないし2.0モル当量、好ましくは約0.8ないし1.0モル当量であり、この時の反応温度は約-20℃ないし200℃、好ましくは約20℃ないし150℃であり、反応時間は約0.1ないし9.6時間、好ましくは約0.5ないし7.2時間である。用いられる塩基の量は、通常、式(Ia)または式(Ia-b)で表される化合物に対して、約0.5ないし1.0モル当量、好ましくは約1ないし5モル当量である。

さらに、式(Ia)～(Iad)で表される化合物またはその塩において、環境A'における置換基が塩素、臭素、ヨウ素等のハログン原子ではある場合には、公知の置換反応（輪木カップリング反応、Suzuki反応、ヘック反応等）により、容易に種々の官能基（環A'で示されるベンゼン環が有していない置換基な

(式中、R¹a''-L¹aはそれぞれアミノ基の置換基(好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基)を示し、L¹aは脱離基を示す。)
L¹aで示される脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨード原子な

ど)に変換することができる。
このようにして得られる化合物(1a)は、公知の分離精製手段、例えば液縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、本発明のスクリーニング法またはスクリーニング用キットで得られるGPR 1.4 (SEN R) アンタゴニストとして有用な化合物として、例えば式(1b)：



〔式中、Arは置換されてもよいアリール基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換されてもよい炭化水素基であって、nの様り返しにおいて、同一でも異なるてよく、またRはArまたはArの置換基と結合して環を形成してもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩も挙げられる。

上記式中、Arは「置換されていてもよいアリール基」を示す。

該「置換されていてもよいアリール基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されてもよい低級アルキル基、(ii) ハログン原子(例えば、フルオロ、クロル、プロム、ヨードなど)、(iii) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシン、エチレンジオキシンなどのC₁-₆アルキレンジオキシ基など)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されてもよい低級アルコキシ基、(viii) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどのC₃-₆アルキシ基など)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルオキシ基、(x) アミノ基、(xi) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノなどのモノ-C₁-₆アルキルアミノ基など)、(xii) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、

ジエチルアミノなどのジー-C₁-₆アルキルアミノ基など)、(xiii) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ビロリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xiv) 低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC₁-₆アルキルカルボニルアミノ基など)、(xv) アミノカルボニルオキシ基、(xvi) モノ-低級アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノ-C₁-₆アルキルアミノカルボニルオキシ基など)、(xvii) ジー低級アルキルカルボニルオキシ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのジー-C₁-₆アルキルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノなどのC₁-₆アルキルスルホニルスルホニルアミノ基など)、(xviii) 低級アルキルスルホニルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノなどのC₁-₆アルキルスルホニルアミノ基など)、(xix) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロキシカルボニルなどのC₁-₆アルコキシカルボニル基など)、(xx) カルボキシカルボニル基、(xxi) 低級アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC₁-₆アルキルカルボニル基など)、(xxii) 低級シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどのC₃-₆シクロアルキルカルボニル基など)、(xxiii) カルバモイル基、(xxiv) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのモノ-C₁-₆アルキルカルバモイル基など)、(xxv) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどのジー-C₁-₆アルキルカルバモイル基など)、(xxvi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのC₁-₆アルキルスルホニル基など)、(xxvii) 低級シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロベ

०८

チルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなどのC₃ - 6 シクロアルキルスルホニルなど)、(xxviii) フェニル基、(xxix) ナフチル基、(xxx) モノーフエニル低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノーフエニル-C₁ - 0 アルキル基など)、(xxx) ジーフエニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジーフエニル-C₁ - 0 アルキル基など)、(xxxii) モノーフエニル-低級アルキルカルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなど)のモノーフエニル-C₁ - 0 アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxxiii) ジーフエニル-低級アルキルカルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなど)のジーフエニル-C₁ - 0 アルキル-カルボニルオキシ基など)、(xxxiv) フエニキシ基、(xxxv) モノーフエニル-低級アルキルカルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノーフエニルアルキルカルボニル基など)、(xxxvi) ジーフエニル-低級アルキルカルボニル基(例えば、ジフェニルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノーフエニルアルキルカルボニル基など)、(xxxvii) ジーフエニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニルなど)のジーフエニルカルボニル基、(xxxviii) フエニキシカルボニル基、(xxxix) フエニル-低級アルキルカルボモイル基(例えば、フェニルメチルカルボモイル、フェニル-エチルカルボモイルなどのフエニル-C₁ - 0 アルキル-カルボモイル基など)、(xxxx) フエニルカルボモイル基(例えば、フェニルメチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフエニル-C₁ - 0 アルキル-カルボモイル基など)、(xxxxi) フエニル-低級アルキルアミノ基(例えば、フェニル-メチルアミノ)、(xxxxii) フエニル-エチルアミノなどのフエニル-C₁ - 0 アルキルアミノなど)、(xxxxiii) フエニル-低級アルキルスルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフエニル-C₁ - 0 アルキルスルホニル基など)、(xxxxiv) フエニルスルホニル基(例えば、フェニルメチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフエニル-C₁ - 0 アルキルスルフィニル基など)級アルキルスルフィニル基(例えば、フェニルメチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフエニル-C₁ - 0 アルキルスルフィニル基など)。

8

(xxxxxi)	フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基	(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C 1-6 アルキルスルホニルアミノなど) および (xxxxvii) フェニルスルホニ ルアミノ基 [該 (xxxxviii) フェニル基、(xxxxix) ナフチル基、(xxxx) モノーフ エニル-低級アルキル基、(xxxxi) ジーフェニル-低級アルキル基、(xxxxii) モノーフェニル-低級アルキルカルボニルオキシ基、(xxxxiii) ジーフェニル -低級アルキルカルボニルオキシ基、(xxxxiv) フェノキシ基、(xxxxv) モノ -フェニル-低級アルキルカルボニル基、(xxxxvi) ジーフェニル-低級アル キルカルボニル基、(xxxxvii) ベンゾイル基、(xxxxviii) フェノキシカルボニ ル基、(xxxxix) フェニル-低級アルキルカルボモイル基、(xxxx) フェニル カルボモイル基、(xxxxxi) フェニル-低級アルキルカルボニルアミノ基、 (xxxxxii) フェニル-低級アルキルアミノ、(xxxxiii) フェニル-低級アルキル スルホニル基、(xxxxiv) フェニルスルホニル基、(xxxxv) フェニル-低級ア ルキルスルフィニル基、(xxxxvi) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基 および (xxxxvii) フェニルスルホニルアミノ基は、更に、例えば、低級アルキ ル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、 tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC ₁ -6 アルキルなど)、低級アルコ キシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキ シ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC ₁ -6 アルコキシな ど)、ハロゲン原子 (例えば、クロル、ブロム、ヨードなど)、ヒドロキシ、ベ ンジルオキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エ チルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C ₁ -6 アルキルアミノなど)、ジ- 低級アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C ₁ -6 アルキルアミノなど)、二トロ、低級アルキルカルボニル (例えば、メチ カルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC ₁ -6 アルキル- カルボニルなど)、ベンゾイルなどから選択された1ないし4個の置換基を有して いてもよい]などが挙げられる。
6	上記の「ハロゲン化されているものより低級アルキル基」としては、例えば、1 ないし3個のハログン原子 (例えば、クロル、プロム、ヨードなど) を有してい	
10		
15		
20		
25		

91

てもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ブロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁-6アルキル基など）などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2-トリフォロエチル、プロピル、3, 3-トリフォロオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4-トリフォロオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、5, 5-トリフォロベンチル、ヘキシル、6, 6-6-トリフォロオロヘキシルなどが挙げられる。

上記の「ハロゲン化されてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨードなど）を有してもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）などが挙げられ、具体例としては、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2-トリフルオロエトキシ、ローブロポキシ、イソブロポキシ、n-ブトキシ、4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

上記の「ハロゲン化されてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨードなど）を有してもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、イソブロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC₁-6アルキルチオ基など）などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルチオ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトチルチオ、エチルチオ、n-ブロブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

「置換されててもよいアリール基」の「置換基」として好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロピルアミノなど）などが好ましい。

92

アミノ、ブロピルアミノなどのモノ-C₁-6アルキルアミノ基など）、(iii) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C₁-6アルキルアミノ基など）、(iv) 例えば1個の窒素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していよいもしない7員環状アミノ基（例えば、ビロジノ、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(v) 低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、ブチリルアミノなど）のC₁-6アルキルカルボニルアミノ基）、(vi) アミノカルボニルオキシ基、(vii) モノ-低級アルキルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノ-C₁-6アルキルアミノカルボニルオキシ基など）、(viii) ジー低級アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのジ-C₁-6アルキルアミノカルボニルオキシ基など）、(ix) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどのC₁-6アルキルスルホニルアミノ基など）、(x) フェニル-低級アルキルアミノ（例えば、フェニルメチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル-C₁-6アルキルアミノなど）、(xi) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニルメチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C₁-6アルキルスルホニルアミノ基など）、(xii) フェニルスルホニルアミノ基（例えば、フルオロ、クロルなど）、(xiii) ハロゲン化されててもよい低級（例、C₁-6）アルキル基（例えば、メチル、イソブロビル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど）および(xiv) ハロゲン化されていてもよい低級（例、C₁-6）アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソブロビル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど）および(xv) ハロゲン化されてもよい低級（例、C₁-6）アルキル基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソブロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど）などが挙げられ、特に1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していよいもしない7員環状アミノ基（例えば、ビロジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）などが好ましい。

上記式中、Arで示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆-1-4アリール、好ましくはC₆-1-10アリール、さらによくはフェニルなどが挙げられる。ここで、「置換されていてもよいアリール基」は、「アリール基」における置換基同士が結合して複合環を形成していくとよく、Arとしてのアリール基(好ましくは、フェニル基)が複合環を形成する例としては、例えば、

- (1) 置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する、あるいは2つの同一または異なる2つの单環(但し、少なくとも一方の環が单環式複素環である)と縮合する場合、および

(3) 置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合などが挙げられる。「置換されていてもよいアリール基」が置換基を有して、「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」が置換基を有して、上記の「置換されていてもよいアリール基」と同様な

「置換されていてもよい単環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式：



式中、B環は置換基を有していてもよい複素環を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す】で挙げられる基などが挙げられる。

A環の置換基としては、上記の「置換されていてもよいアリール基」と同様な置換基などが挙げられる。

B環で挙げられる「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば4ないし14員環、好ましくは5ないし9員環などが用いられ、芳香族、非芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えば窒素原子、酸素原子または硫黄原子などから選ばれる1ないし3個あるいは4個が用いられる。具体的には例えば、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロピリジン、ビペリジン、アゼビン、シアゼビン、オキサゼビン、ビロリドフラン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが挙げられる。

7員環状アミニノ基(例えば、ビロリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xiii) 低級アルキルカルボニルアミニノ基(例えば、アセチルアミニノ、プロピルアミニノなど)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミニノ基(例えば、メチルスルホニルアミニノ、エチルスルホニルアミニノなどのC₁-6アルキル基など)、

(vii) 低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、セオキシ、n-ブロモエチル、n-ブロモエチルなど)のC₁-6アルキル基など)、(viii) 低級アルキルオキシ基(例えば、メチルオキシ、n-ブロモエチルオキシ、n-ブロモエチルオキシなど)、(ix) アミニノ基、(x) モノー低級アルキルアミニノ基(例えば、メチルアミニノ、エチルアミニノ、プロピルアミニノなどのモノーC₁-6アルキルアミニノ基など)、(xi) ジー低級アルキルアミニノ基(例えば、ジメチルアミニノ、ジエチルアミニノなどのジーC₁-6アルキルアミニノ基など)、(xii) 例えば複素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有しているてもよい5ないし7員環状アミニノ基(例えば、ビロリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xv) 低級アルキルスルホニルアミニノ基(例えば、アセチルアミニノ、プロピオニルアミニノなど)、(xvi) ブチリアルアミニノ基(例えば、ビペリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、チオモルホリン、ビロリドフラン、ビラジン、1,2,3-トリアゾール、オキ

サゾール、オキサソリジン、チアゾール、インオキサゾール、イミダゾリンなどが用いられる。特に、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を有する5ないし9員環の非芳香族複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが挙げられる。

ここで、「置換されていてもよいアリール基」は、「アリール基」における置換基同士が結合して複合環を形成していくとよく、Arとしてのアリール基(好ましくは、フェニル基)が複合環を形成する例としては、例えば、

- (1) 置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する、あるいは2つの同一または異なる2つの单環(但し、少なくとも一方の環が单環式複素環である)と縮合する場合、および

(3) 置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合などが挙げられる。「置換されていてもよいアリール基」が置換基を有して、「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」が置換基を有して、上記の「置換されていてもよいアリール基」と同様な「置換されていてもよい単環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式：

B環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」はB環の任意の炭素原子上に置換していいよい。B環の任意の炭素原子上への置換基としては、例えば(i) ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロム、ヨードなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキサン基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなどのC₁-6アルキル基など)、(vii) 低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、セオキシ、n-ブロモエチルオキシなど)、(viii) 低級アルキルオキシ基(例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-ブロモエチルオキシなど)、(ix) ジー低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC₁-6アルキルチオ基など)、(x) アミニノ基、(xi) モノー低級アルキルアミニノ基(例えば、メチルアミニノ、エチルアミニノ、プロピルアミニノなどのモノーC₁-6アルキルアミニノ基など)、(xii) ジー低級アルキルアミニノ基(例えば、ジメチルアミニノ、ジエチルアミニノなどのジーC₁-6アルキルアミニノ基など)、(xiii) 低級アルキルカルボニルアミニノ基(例えば、アセチルアミニノ、プロピオニルアミニノなど)、(xvi) ブチリアルアミニノ基(例えば、ビペリジン、ヘキサメチレンイミン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、チオモルホリンなど)、(xvii) 低級アルキルスルホニルアミニノ基(例えば、メチルスルホニルアミニノ、エチルスルホニルアミニノなどのC₁-6アルキ

(例えは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC₁ - ₆アルコキシカルボニル基など)、(xv) 低級アルコキシカルボニル基など、(xvi) ベンゼンカルボニル基、(xvii) 低級アルキルカルボニル基(例えは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなどのC₁ - ₆アルキルカルボニル基など)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えは、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁ - ₆アルキルカルバモイル基など)、(xx) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えは、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジー-C₁ - ₆アルキルカルバモイル基など)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基(例えは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのC₁ - ₆アルキルスルホニル基など)などから選択された1ないし5個が用いられる。

なかでも、オキソ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなどのC₁~₄アルキル基など)などが好ましく、オキソ基などが利用される。

さらに、由環が環中に塩素原子を有する時、その塩素原十上に置換基を有しない。すなわち、B環は環中に、
R' は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいア
ルキル基または置換されていてもよい複素環基を示す】を有している。

上記 R' で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」
は、炭化水素化合物から水素原子を 1 個除いた基を示し、その例としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鋼状または環状炭化水素基が挙げられる。このうち、鋼状ま
たは環状からなる複数の組合せからなる C—炭化水素基が好ましい。

（1）直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）または環状の炭化水素基としては、
直鎖状または環状の炭化水素基としては、
（1）直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロ

6

(2) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソブチル、ブチル、イソブチニル、sec-ブチニルなどの C_2 - o アルケニル基など）、

(3) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど）
 (4) 单環式低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどの单環式 C_3 - 6 シクロアルキル基など）
 (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビシクロ [3.2.1] オクトー-2-イール、ビシクロ [3.3.1] ノン-2-イール、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式 C_8 - 1 饱和炭化水素基など）、または
 (6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニ

また、鎖状と環状の組み合わせからなる炭化水素基としては、
 ベンゼン環のアリール基など、好ましくはフェニル基など)、アルキル(アルキル基など)。

(1) ベンゼンジル、ベンゼンエチル、ベンゼンプロピル、ベンゼンブチル、ベンゼンヘキシル、ベンゼンオクチル、ベンゼンデシル、ベンゼンエチルエチル、ベンゼンエチルプロピル、ベンゼンエチルブチル、ベンゼンエチルヘキシルなど、ナフチル-C₁~₆アルキル（例えば、α-ナフチル、フェニル-ヘキシルなど）、ナフチル-C₁~₆アルキル（例えば、β-ナフチルメチルなど）またはジフェニル-C₁~₃アルキル（例えばジフェニルメチルなど）、ジフェニルエチルなど）などのC₁~₆アラカル基など、

(2) アリール-アルケニル基（例えば、スチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブチル、4-フェニル-3-ブチニルなどのフェニル-C₂~₃アルケニルなど）、アリール-C₁~₄アリール-C₂~₁アルケニル基など）、

(3) アリール-C₂~₁アルキニル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-ブロピニル、3-フェニル-1-ブロピニルなどのフェニル-C₂

（4）低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘンチルメチル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロロベンチルエチル、アセチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロヘンチルエチル、シクロヘキシリルエチルなど）、アリールーC₂-1-4アリールーC₂-1-2アルキニル基など）、

(2) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソブチル、ブチル、イソブチニル、sec-ブチニルなどの C_2 - o アルケニル基など）、

(3) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど）
 (4) 单環式低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどの单環式 C_3 - 6 シクロアルキル基など）
 (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビシクロ [3.2.1] オクトー-2-イール、ビシクロ [3.3.1] ノン-2-イール、アダマンタン-1-イルなどの架橋環式 C_8 - 1 饱和炭化水素基など）、または
 (6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニ

また、鎖状と環状の組み合わせからなる炭化水素基としては、
 ベンゼン環のアリール基など、好ましくはフェニル基など)、アルキル(アルキル基など)。

(1) ベンゼンジル、ベンゼンエチル、ベンゼンプロピル、ベンゼンブチル、ベンゼンヘキシル、ベンゼンオクチル、ベンゼンデシル、ベンゼンエタノール、ベンゼンメタノール、ベンゼンエタノールメチルなど。

(2) ベンゼンジルアルコール、ベンゼンエチルアルコール、ベンゼンプロピルアルコール、ベンゼンヘキシルアルコール、ベンゼンオクチルアルコール、ベンゼンデシルアルコールなど。

(3) ベンゼンジルアミン、ベンゼンエチルアミン、ベンゼンプロピルアミン、ベンゼンヘキシルアミン、ベンゼンオクチルアミン、ベンゼンデシルアミンなど。

(4) ベンゼンジルアセト酸、ベンゼンエチルアセト酸、ベンゼンプロピルアセト酸、ベンゼンヘキシルアセト酸、ベンゼンオクチルアセト酸、ベンゼンデシルアセト酸など。

(5) ベンゼンジルアセト酸ナトリウム、ベンゼンエチルアセト酸ナトリウム、ベンゼンプロピルアセト酸ナトリウム、ベンゼンヘキシルアセト酸ナトリウム、ベンゼンオクチルアセト酸ナトリウム、ベンゼンデシルアセト酸ナトリウムなど。

（4）低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロオクチルエチル、シクロプロピルエチル、アセチルメチル、アセト酢酸メチルなど）、アリールーC₂-1-4アリールーC₂-1-2アルキニル基など）、

97

チル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルブロピル、シクロプロチルブロピル、シクロベンチルブロピル、シクロヘキシルブロピル、シクロヘプチルブロピル、シクロプロビルブチル、シクロブチルブチル、シクロブチルベンチル、シクロヘキシルベンチル、シクロブチルベンチル、シクロヘキシルベンチル、シクロブチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシルなどのC₃ - , シクロアルキル-C₁ - 6 アルキル基) ,

(5) アリール-C₁ - 1,0 アルキル基(例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチルなどのビフェニル-C₁ - 1,0 アルキル)などが好ましく用いられる。

R'で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好みのものとしては、例えば、

(1) 直鎖状、分枝状あるいは環状のアルキル基、好ましくは直鎖状もしくは分枝状C₁ - 6 アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁ - 6 アルキル基など)、環状C₃ - 8 アルキル基(例えば、シクロブロピル、シクロブチル、シクロヘンチル、シクロヘキシルなど)、または直鎖状、分枝状あるいは環状の組み合せからなるC₄ - 1,2 アルキル基(例えば、シクロブロピルメチル、シクロヘンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、(4-メチルシクロヘキシル)メチルなど)または

(2) C₇ - 1,0 アラルキル基(例えばフェニル-C₁ - 1,0 アルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロピル、フェニルベンチル、フェニルヘキシルなど)、ナフチル-C₁ - 6 アルキル(例えば、α-ナフチルメチルなど)またはフェニル-C₁ - 3 アルキル(例えばジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど)、より好ましくはC₇ - 1,0 アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロピルなどのフェニル-C₁ - 4 アルキルなど)などが選用される。

R'で表わされる「炭化水素基」は置換基を有していてもよく、この様な置換基としては炭化水素基の置換基として一般に用いられるものなどを適宜用いること

98

とができる。具体的には、(i) ハログン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハログンまたはフェニルで置換されているてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチルなどのC₁ - 6 アルキル基など) (vii) ハログンまたはフェニルで置換されているてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロピルオキシ、1-ブロピルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁ - 6 アルコキシ基など)、(viii) ハログンまたはフェニルで置換されていてもよい低級アルキルチオ(エチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC₁ - 6 アルキルチ基など)、(ix) アミノ基、(x) モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノーC₁ - 6 アルキルアミノ基など)、(xi) ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アルキルアミノ基など)、(xii) 例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子およぶ硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよいR'で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好みのものとしては、例えば、

(1) 直鎖状、分枝状あるいは環状のアルキル基、好ましくは直鎖状もしくは分枝状C₁ - 6 アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁ - 6 アルキル基など)、環状C₃ - 8 アルキル基(例えば、シクロブロピル、シクロブチル、シクロヘンチル、シクロヘキシルなど)、または直鎖状、分枝状あるいは環状の組み合せからなるC₄ - 1,2 アルキル基(例えば、シクロブロピルメチル、シクロヘンチルメチル、シクロヘキシルエチル、(4-メチルシクロヘキシル)メチルなど)または

(2) C₇ - 1,0 アラルキル基(例えばフェニル-C₁ - 1,0 アルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロピル、フェニルベンチル、フェニルヘキシルなど)、ナフチル-C₁ - 6 アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど)、より好ましくはC₇ - 1,0 アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロピルなどのフェニル-C₁ - 4 アルキルなど)などが選用される。

R'で表わされる「炭化水素基」は置換基を有していてもよく、この様な置換基としては炭化水素基の置換基として一般に用いられるものなどを適宜用いること

99

ルキルーカルバモイル基など)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、アルキルスルホニル基など)、(xxii) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、*tert*-ブキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル(ジメチル)メチル、エトキシカルボニル(ジメチル)メチル、*tert*-ブキシカルボニル(ジメチル)メチルなどのC₁ - 6アルコキシカルボニル-C₁ - 6アルキル基など)、(xxiii) カルボキシルー低級アルキル基(例えば、カルボキシカルボニルメチル、カルボキシカルボニルエチル、カルボキシカルボニル(ジメチル)メチル)メチルなどのカルボキシルーC₁ - 6アルキル基など)、(xxiv) 置換基を有していてもよいアルキル基、(xxv) 置換基を有していてもよい樹脂環基、(xxvi) 置換基を有していてもよいアルキル基、(xxvii) 置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、ウレイド、3-エチルウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メチルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-3[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)オウレイド、3-(2-ビフェニリル)ウレイドなど)、(xxviii) 置換基を有していてもよいチオウレイド基(例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなど)、(xxix) 置換基を有していてもよいアミジノ基(例えば、アミジノ、N'-メチルアミジノ、N'-エチルアミジノ、N'-ブフェニルアミジノ、N',N'-ジエチルアミジノ、N',N'-ジメチルアミジノ、N',N'-メチル-N'-エチルアミジノ、N',N'-ジエチルアミジノなど)、(xxx) 置換基を有していてもよいグアニジノ基(例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,3-ジフェニルグアニジノなど)、(xxxi) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基(例えば、ヒドロキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル

100

ビペリジノカルボニル、(4-メチルビペリジノ)カルボニル、(4-フェニルビペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルビペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルビペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジノ]カルボニル、(4-メチルビペラジノ)カルボニル、(4-ブフェニルビペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ビペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルビペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなど)、(xxxii) 置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニルなど)、(xxxiii) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル基(例えば、アミノスルホニルホニル、ジメチルアミノスルホニルホニル(ジメチル)アミノスルホニルなど)、(xxxiv) 置換基を有していてもよいエニルスルホニルアミノ(例えば、フェニルスルホニルアルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアルアミノ、(2,6-ジクロロフェニル)スルホニルアルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアルアミノ、(4-ニトロフェニル)スルホニルアルアミノなど)、(xxxv) スルホ基、(xxxvi) スルフィノ基、(xxxvii) スルフエノ基、(xxxviii) C₁ - 6アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ基、エチルスルホ基、プロピルスルホ基など)、(xxxix) C₁ - 6アルキルスルフイノ基(例えば、メチルスルフイノ、エチルスルフイノ、プロピルスルフイノなど)、(xxxx) C₁ - 6アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノなど)、(xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii) ジ- C₁ - 6アルコキシホスホリ基(例えば、ジメトキシホスホリ基、プロピルスルホリ基、ジエトキシホスホリ基、ジプロキシホスホリ基など)、(xxxxiii) C₁ - 4アルキレンホスホリ、ジプロキシホスホリ基など)、(xxxxiv) ホスホ基(例えば、メチルスルフェノ基、エチルジオキシ(例、-O-CH₂-O-)、-O-CH₂-CH₂-O-など)、(xxxxv) ハロゲンで置換されていてもよいフェニルチオ、(xxxxv) ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシなどから選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし3個)が用いられる。

R' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として、好ましくは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル

101 C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、カルボニル基、モノ-低級アルキルカーボノモイル基、置換基を有していてもよい環状アミノカルカルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノノ基、酸素原子および硫黄原子などから成る基、置換基を有していないし7員環状アミノノ基、基、置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいウレイド基、あるいは置換基を有する。

有していてもよい複素環基」を除く)」などが用いられる。
「置換基を有していてもよいアルキル(好ましくは置換基を有していてもよいC₁ - アルキル)」あるいは「置換基を有していてもよいアルコキシン(好ましくは置換基を有していてもよいC₁ - アルコキシン)」の「置換基」としては、例えば、上記 R₁ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として選択される(i)から(xxiv)または(xxvii)から(xxix)に示す。

<p>「置換基」などが用いられる。</p> <p>「置換基」を有していてもよいウレイド基]、「置換基を有していてもよいチオウレイド基]、[「置換基を有置いてもよいアミジノ基」、[「置換基を有置いてもよいアミノカルボニル基」]、「置換基を有置いてもよいアミノカルボニル基」]、「置換基を有置いてもよいアミノカルボニル基」]、「置換基を有置いてもよいアミノスルホニル基」]、「置換基を有置いてもよいアミノスルホニル基」]、あるいは「置換基を有置いてもよいフェニルスルホニルアミノ」]の「置換基」としては、例えば、上記R¹で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として挙げられる(i)～(xxxi)もしくは(xxvi)～(xxxii)に示した「置換基」、C₆-1-アリール基(このC₆-1-1アリール基は、ハロゲン、C₁-₆アルキル基、ハロC₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基およびニトロ基などから選択される置換基を有置いてもよい)またはC₇-1-アラルキル基などが用いられる。</p>	<p>R¹で表される「置換されていてもよい炭化水素基」として好ましくは、 (i) C₆-1-アルキル基または (ii) ハログン原子、ニトロ、C₁-₆アルキル</p>
<p>20</p>	<p>(ii)</p>
<p>25</p>	<p>(i)</p>

6. 一般に「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、特に、上記単環式複素環あるいは2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが選用される。

102

また、「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」としては上記B欄で挙げられる「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」(但し、「置換基を有していてもよい複素環」を除く)などが用いられる。

「置換基を有していてもよいアルキル」(好ましくは置換基を有していてもよいC₁ - 。アルキル)」あるいは「置換基を有していてもよいアルコキシ」(好ましくは置換基を有していてもよいC₁ - 。アルコキシ)」の「置換基」としては、例えば、上記IR'で挙げられる「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として挙げられる(i)から(xvii)または(xviii)から(xxxii)に示した「置換基」などが用いられる。

「置換基を有していてもよいウレア基」、「置換基を有していてもよいチオウレア基」、「置換基を有していてもよいアミジン基」、「置換基を有していてもよいグアニジン基」、「置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアミノオカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアミノスルホニル基」、「置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ」の「置換基」としては、例えば、上記IR'で挙げられる「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として挙げられる(i)～(xxxvi)もしくは(xxxv)～(xxxix)に示した「置換基」、C₆ - 1 - アリール基(このC₆ - 1 - 4アリール基は、ハロゲン、C₁ - oアルキル基、ハロC₁ - oアルキル基、C₁ - oアルコキシ基およびニトロ基などから選択される置換基を有していてもよい)またはC₇ - 1 - oアラルキル基などが用いられる。

R'で挙げられる「置換されていてもよい炭化水素基」として好ましくは、(i) C₁ - oアルキル基または(ii) ハログン原子、ニトロ、C₁ - oアルキル

103

C_{1-6} アルコキシなどの置換基で置換されていてもよいフェニル- C_{1-6} アルキル基などが挙げられ、さらに好ましくは、 C_{1-4} アルキル（メチルなど）、トリハロゲノ- C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン原子（フルオロ、クロロなど）、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）、トリハロゲノ- C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）、ヒドロキシン、カルバモイル、(4- C_{1-4} アルキル（メチルなど）-1-ペジニル)カルボニル、アミノチオカルボニル、モルホリノカルボニル、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）カルボニル、 C_{1-4} アルコキシ（エトキシンなど）カルボニル- C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）、カルボキシル- C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）、カルボキシル（エトキシンなど）カルボニル- C_{1-4} アルコキル（イソプロピルなど）、カルボキシル- C_{1-6} アルキル（イソプロピルなど）、アミノ、アセチルアミノ、 C_{1-4} アルキル（メチルなど）スルホニルアミノ、(4- C_{1-4} アルキル（メチルなど）フェニル)スルホニルアミノ、ウレイド、3- C_{1-4} アルキル（メチルなど）ウレイド、アミジノ、ジヒドロチアソリルまたはジヒドロイミダゾリルで置換されていてもよいベンジル基などが挙げられる。

なかでも、 R^1 が C_{1-4} アルキル（メチルなど）、トリハロゲノ（フルオロなど） C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン原子（フルオロ、クロロなど）、ニトロ、シアノ、カルバモイル、 C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）カルボニル、 C_{1-4} アルコキシ（エトキシンなど）カルボニル- C_{1-4} アルコキシ（メトキシンなど）、アミノ、アセチルアミノ、 C_{1-4} アルキル（メチルなど）ウレイド、アミジノ、ジヒドロイミダゾリルで置換されていてもよいベンジル基、特にメチルで置換されていてもよいベンジル基が好ましい。

上記 R^1 で表される「置換されていてもよいアルキル基」としては、例えば、 $-(C=O)-R^{2b}$ 、 $-SO_2-R^{2b}$ 、 $-SO-R^{2b}$ 、 $-(C=O)NR^3$ 、 $R^{2b}-$ ($C=O)O-R^{2b}$ 、 $-(C=S)O-R^{2b}$ または $-(C=S)NR^3$ 、 $R^{2b}-(R^{2b})_2S$ はそれぞれ同一または異なって、(ii) 置換基(i) 水素原子、(iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基または(iv) 置換基

104

を有していてもよい複素環基を示すか、 R^{2b} と R^{3a} は互いに結合して隣接する複素環原子と共に置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を形成してもよい] などが挙げられる。

このうち好ましくは、 $-(C=O)-R^{2b}$ 、 $-SO_2-R^{2b}$ 、 $-SO-R^{2b}$ 、 $-(C=O)NR^3$ 、 $R^{2b}-$ ($C=O)O-R^{2b}$ または $-(C=O)NR^3$ は上記と同意義) であり、なかでも $-(C=O)-R^{2b}$ または $-(C=O)NR^3$ 、 $R^{2b}-$ ($R^{2b})_2S$ は上記と同意義) が使用される。
 R^{2b} および R^{3a} は示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を 1 個取り除いた基を示し、その例としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルキル基などの構状または環状炭化水素基が挙げられる。具体的には、上記の R^1 で示された「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様な基が挙げられ、なかでも鎖状または環状 C_{1-16} 戊烷基などが好ましく、特に、低級 (C_{1-6}) アルキル基、低級 (C_{2-6}) アルケニル基、 C_{7-10} アルキル基または C_{6-11} アリール基が好ましい。なかでも低級 (C_{1-6}) アルキル基、 C_{7-10} アルキル基または C_{6-11} アリール基が使用される。
 R^{2b} および R^{3a} は示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、單環式複素環、2 環式複素環、および、3 環式または 4 環式などの多環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基などが用いられる。該複素環としては、芳香族、非芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、窒素原子、硫黄原子などから選ばれるしないし 6 個が用いられる。具体的には、單環式複素環としては、上記 B 領で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」から水素原子を 1 個除去してできる基などが用いられる。また、それらに加えて、例えば、トリアゾール、チアジアゾール、オキサチアゾール、トリアジン、トリラーン-2 環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロイントール、イソインドール、ジヒドロシンドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベン

25

などの单環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基なども用いられる。

2 環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロイントール、イソイン

ドール、ジヒドロシンドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベン

スミミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズインオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナリン、テトラヒドロキナサンリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゼピン、イミダゾリジンなどの2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。3環式または4環式などの多環式複素環としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロキノリン、ピロインドール、シクロヘントインドル、イソインドロベンズアゼピンなどの多環式複素環から水素原子を1個除く。

該「置換基を有していてもよい複素環式」の「複素環式」としては、特に、上記半導體複素環あるいは2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。

R₁・R₂・R₃が解離する還元基と共に形成してもよい置換基を有している。R₁・R₂・R₃が解離する還元基としては、炭素原子および1個の窒素原子以外にてもよい含蓄素酰和複素環基としては、炭素原子および1個の窒素原子などによって構成される複素環基などが用いられる。これら例えば窒素原子、酰素原子および硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよいらしい9員の含蓄素酰和複素環基などがある。これらの含蓄素酰和複素環基としては環構成窒素原子に結合手を有する基などが好ましい。

6

〔式、Q-1〕環状吸収原子と1個の窒素原子、側鎖原子および
黄原素などから選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし
9員の含窒素飽和複素環基を示す】で表わされる基などが用いられる。より具体的には、例えば、

106

x

R^a および R^b で示される「炭化水素基」または「複素環基」、NR^c は、例えば、(i) ハログン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(vii) フェニル基で置換されていてもよい低級アルゴキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロビルオキシ、n-ブチルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁-o-アルコキシ基など）、(viii) フェニル基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC₁-o-アルキルチオ基など）、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C₁-o-アルキルアミノ基など）、(xi) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、(xii) 例えば炭素原子と 1 個の窒素原子以外に炭素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよいらしい 7 頂環状アミノ基（例えば、ビロリジノ、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(xiii) 低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC₁-o-アルキルカルボニルアミノ基など）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC₁-o-アルキルスルホニルアミノ基など）、

(xi) シー(低級カルボン酸)モノ基(例えば、メタカルボン酸)モノ基
 などのジ-C₁-アルキルアミノ基など)、(xii) 例えば炭素原子と1個の
 窒素原子以外に炭素原子、酰素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子
 を1ないし3個有していてもよいらない新しい7員環状アミノ基(例えば、ビロリジ
 ノ、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xiii) 低
 級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミ
 ノ、ブチリルアミノなどのC₁-アルキルカルボニルアミノ基など)、
 (xiv) 低級アルキルカルボニルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、
 エチルスルホニルアミノなどのC₁-アルキルカルボニルスルホニルアミノ基など)、

106

x

R^a および R^b で示される「炭化水素基」または「複素環基」、NR^c は、例えは、(i) ハログン原子（例えは、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(vii) フェニル基で置換されていてもよい低級アルゴキシ基（例えは、メトキシ、エトキシ、n-ブロビルオキシ、n-ブチルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁-o-アルコキシ基など）、(viii) フェニル基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基（例えは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC₁-o-アルキルチオ基など）、(ix) アミノ基、(x) モノー低級アルキルアミノ基（例えは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C₁-o-アルキルアミノ基など）、(xi) ジー低級アルキルアミノ基（例えは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、(xii) 例えば炭素原子と 1 個の窒素原子以外に選素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよいらしい 7 頂環状アミノ基（例えは、ビロリジノ、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）、(xiii) 低級アルキルカルボニルアミノ基（例えは、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC₁-o-アルキルカルボニルアミノ基など）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC₁-o-アルキルスルホニルアミノ基など）、

(xi) シー(低級カルボン酸)モノ基(例えば、メタカルボン酸)モノ基
 などのジ-C₁-アルキルアミノ基など)、(xii) 例えば炭素原子と1個の
 窒素原子以外に炭素原子、酰素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子
 を1ないし3個有していてもよいらない新しい7員環状アミノ基(例えば、ビロリジ
 ノ、ビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、(xiii) 低
 級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミ
 ノ、ブチリルアミノなどのC₁-アルキルカルボニルアミノ基など)、
 (xiv) 低級アルキルカルボニルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、
 エチルスルホニルアミノなどのC₁-アルキルカルボニルスルホニルアミノ基など)、

107

(xv) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）の $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基
シカルボニル、アルキカルボニルなど）、(xvi) カルボキシカルボニル基（例えば、メチカルカルボニル、エチカルカルボニルなど）、(xvii) 低級アルカルボニル基（例えば、メチカルカルボニル、エチカルカルボニルなど）の $C_1 - 6$ アルカルカルボニル基、
(xviii) カルボモイル基、(xix) モノー低級アルカルボニル基（例えば、メチカルカルボモイル、エチカルカルボモイルなど）のモノー $C_1 - 6$ アルカルカルボモイル基など）、(xx) ジー低級アルカルボモイル基（例えば、ジメチカルカルボモイル、ジエチカルカルボモイルなど）のジー $C_1 - 6$ アルカルカルボモイル基など）、(xxi) 低級アルカルボニル基（例えば、メチカルカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(xxii) 低級アルカルボニル基（例えば、メチカルスルホニル、エチカルスルホニル、プロピカルスルホニルなど）の $C_1 - 6$ アルカルスルホニル基など）、(xxiii) 低級アルカルボニル基（例えば、メチカルカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブロキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、エトキシカルボニル（ジメチル）メチルなど）の $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基（アルカルボニルカルボニルカルボニル基など）、(xxiv) カルボキシカルボニル基（例えば、カルボキシカルボニルエチル、カルボキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-ブロキシカルボニル（ジメチル）メチルなど）、(xxv) ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシなどから選ばれた1ないし5個（好ましくは1ないし3個）が用いられる。
該「低級アルコキシ基」、「低級アルカルボ基」は更にフェニル基を置換基として有していてもよい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」および「炭化水素基」としては、上記R¹で表わされる「置換基」および「炭化水素基」等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、上記B環で表わされる「置換基」を有していてもよい複素環の「複素環」から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環」としては、上記B環で表わされる「置換基」を有していてもよい複素環の「複素環」から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。

108

また、「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上記B環で表わされる「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」（但し、「置換基」有していてもよい複素環基」を除く）などが用いられる。

R²、R³として、好ましくは、C₁ - 4 アルキル（メチル、エチルなど）またはC₁ - 4 アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）で置換されていてもよいフェニル、C₁ - 4 アルキル（メチル、エチルなど）、ハロゲン（フルオロ、クロロなど）C₁ - 4 アルキル（メチル、エチル、ベンジル、ナフチル、ビリジル、チエニル、フルまたは水素原子などが挙げられる。

上記R¹で表される「置換基を有していてもよいアシル基」として、好ましくは、ホルミル、アセチル、トリハロゲン（フルオロなど）アセチル、ビリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フルカルボニル、フェナシル、ベンゾイル、C₁ - 4 アルキル（メチルなど）ベンジル、C₁ - 4 アルコキシ（メトキシなど）ベンジル、ベンゼンスルホニル、ナフチルスルホニル、チエニルスルホニルなど）が挙げられ、より好ましくは、-(C=O)-R²。
式中、R²はC₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基で置換されていてもよいフェニルまたはフェニル-C₁ - 6 アルキル基を示す】などが挙げられる。

R¹で表わされる「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環基」としては、芳单環式複素環、2環式複素環、および、3環式または4環式などの多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。該複素環としては、芳香族、非芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、蜜素原子、酰素原子または硫黄原子などから選ばれる1ないし6個が用いられる。具体的には、单環式複素環としては、上記B環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。また、それらに加えて、例えば、トリアゾール、チアゾールなどの单環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などを用いられる。2環式複素環基としては、例えば、インドール、ヒドロインドール、インドール、ソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンソオキサゾール、ベンソイソオキサゾール、ベンソチアゾール、インダゾール、

109

キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼビン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン、テトラヒドロベンズオキサセビン、キナリジン、テトラヒドロキナリジン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアシン、イミダゾリジンなどの2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。3環式または4環式などの多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロヘントインドール、イソインドロベンズアゼビンなどの多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、特に、上記出環式複素環あるいは2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが使用され、なかでもビリジル基が好ましい。

また、「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上記出環式複素環あるいは2環式複素環の「置換基」(但し、「置換基を有していてもよい複素環基」を除く)および上記R¹で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」などが用いられる。

R¹として好ましくは、例えば、(i) 水素原子、(ii) C₁-アルキル基、(iii) ハログン原子、ニトロ、C₁-アルキルまたはC₁-アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル-C₁-アルキル基または(iv)-(C=O)-R²。
[式中、R²はC₁-アルキル基、C₁-アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基またはフェニル-C₁-アルキル基を示す]などが挙げられる。

「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい出環式複素環と結合する場合のより具体的な例としては、式：



で表される単環式複素環と結合したフェニル基として、例えば、2、3-ジヒドロ-

110

ロベンゾフラン；3、4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオビラン；2、3-ジヒドロ-1H-1-インドール；1,2,3,4-テトラヒドロキノリジン；2,3-ジヒドロ-1H-1-イソインドール；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリジン；2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼビン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼビン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン等のベンズアゼビン；1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアソシン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアソシン、1,2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3-ベンズアソシンなどのベンズアソシン；2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアソシン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアソシンなど、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3-ベンズアソシン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアソシン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアソシンなどのベンズアソシン；2,3-ジヒドロベンズオキサゾール等のベンズオキサゾールなどのベンズオキサゾール；2,3-ジヒドロベンズチアゾール等のベンズチアゾール；2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール；3,4-ジヒドロ-1H-2,1-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,2-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン；3,4-ジヒドロ-1H-2,1-ベンズチアジン、3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンズチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズチアジン等のベンズチアジン；1,2,3,4-テトラヒドロキノキサチン、1,2,3,4-ジヒドロ-1,2-ベンズオキサチ

111

1, 2-ベンジオキシン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンジオキシン、1,
4-ジヒドロ-2, 3-ベンジオキシン、4H-1, 3-ベンジオキシン等
のベンジオキシン；3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンジオキシン、2, 3-ジ
ヒドロ-1, 4-ベンジオキシン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンジオキシン、
4H-1, 3-ベンジオキシン等のベンジオキシン；2, 3, 4, 5-テトラ
ドロ-1, 2-ベンズオキサゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3-
ベンズオキサゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼ
ビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼビン、1, 3,
4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンズオキサゼビン、1, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-2, 3-ベンズオキサゼビン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4
-ベンズオキサゼビン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンズオキサ
ゼビン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンズオキサゼビン、1, 2,
3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼビン等のベンズオキサゼビン；
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンジチアゼビン、2, 3, 4, 5-
テトラヒドロ-1, 4-ベンジチアゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1,
5-ベンジチアゼビン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンジチアゼ
ビン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンジチアゼビン、1, 2, 4,
5-テトラヒドロ-3, 1-ベンジチアゼビン、1, 2, 4, 5-テトラヒド
ロ-3, 2-ベンジチアゼビン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンジ
チアゼビン等のベンジチアゼビン；2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,
2-ベンジチアゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,
ジアゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンジチアゼビン、
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンジチアゼビン、2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-2, 3-ベンジチアゼビン、2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-1H-2, 4-ベンジチアゼビン；4, 5-ジヒ
ドロ-1, 3-ベンジオキセビン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンゾ
ジオキセビン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンジオキセビン、3, 4
-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンジオキセビンなどとの2環式結合ベンゼン環から水素
原子を1個除去してできる基などが挙げられる。

112

ベンジオキセビン；4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンジチエビン、1,
5-ジヒドロ-2, 4-ベンジチエビン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-
ベンジチエビン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンジチエビン等のベ
ンジオキセビン；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサ
ゼン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンズオキサゼン等
のベンズオキサゼン；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベン
チエビン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンチチエビン、
等のベンチチエビン；1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 6-
ノジアンシン等のベンジアンシン；2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-
トリオキセビン、5H-1, 3, 4-ベンントリオキセビン等のベン
ゼビン；3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-5, 2, 1-ベンズオキサチアゼビン、3,
4-ジヒドロ-2H-5, 1, 2-ベンズオキサチアゼビン、4, 5-ジヒドロ
-3, 1, 4-ベンズオキサチアゼビン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2, 5
-ベンズオキサチアゼビン等のベンズオキサチアゼビン；2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-1, 3, 4-ベンズオキサシアゼビン等のベンズオキサシアゼビン；
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 5-ベンズチアゼビン等のベンズ
チアゼビン；2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 5-ベンゾト
リアゼビン等のベンントリアゼビン；4, 5-ジヒドロ-1, 3, 2-ベンゾオ
キサチエビン、4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサチエビン、3,
4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサチエビン、4, 5-ジヒドロ-3H
-1, 2-ベンズオキサチエビン、4, 5-ジヒドロ-3H-2, 1-ベンズオ
キサチエビン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエビン、2,
3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエビンなど、とりわけ2, 3, 4, 5
-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H
-2-ベンズアゼビン、2, 3-ジヒドロ-1H-1-インドール、2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-1, 5-ベンジオキセビンなどとの2環式結合ベンゼン環から水素
原子を1個除去してできる基などが挙げられる。

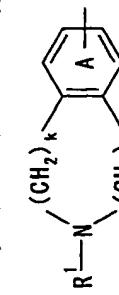
113

「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい单環式複素環と結合する場合の好ましい例としては、例えば、式：



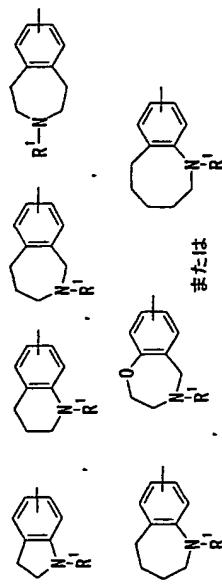
6 置換複素環を示し、A環およびR'は上記と同意義を示す]で表される基などが挙げられる。

該「オキソ基で置換されていてもよい9員の含窒複素環」の「5ないし9員の含窒複素環」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば鉛族原子、酰胺原子および硫族原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有している。該「9員の含窒複素環」(例えば、ピロリジン、ビペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルボリン、チオモルボリンなど)などが好ましく用いられる。「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい單環式複素環と結合する場合の好ましい例としては、

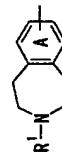


10 [式中、A環およびR'は上記と同意義を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0～5の整数を示し、1 < k+m < 6である。]で表される基の他に、

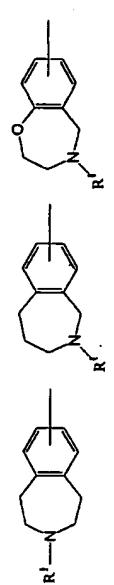
114



[式中、R'は上記と同意義を示す。]で表される基などが挙げられ、特に好ましい例としては、

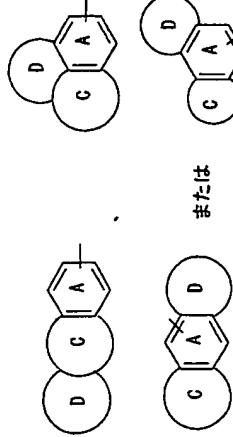


5 [式中、A環およびR'は上記と同意義を示す。]で表される基の他に、



[式中、R'は上記と同意義を示す。]で表される基などが挙げられる。

A又て示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2環式複素環と結合する場合は2つの同一または異なる単環(但し、少なくとも一方の環が单環式複素環である)と結合する場合の具体例としては、例えば、式：



[式中、A環は上記と同意義を示し、C環およびD環は一方が置換基を有していてもよい複素環で、他方が置換基を有してもよく、ヘテロ原子を含んでいて

もよい5ないし9員環を示す】で表される基などが挙げられる。

C環およびD環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば4ないし14員の複素環、好ましくはないし9員複素環などが用いられ、ヘテロ原子としては、例えば窒素原子、酸素原子または硫黄原子などから選ばれる1ないし3個が用いられる。また、芳香族、非芳香族どちらでもよい。具体的には例えば、ビリジン、ピラジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、シアゼピン、オキサセビン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラノ、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサセビン、モルホリン、チオモルホリンなどが用いられる。

「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」は上記B環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同意義を示す。
C環およびD環で表される「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」としては5ないし9員複素環（例えば、ビリジン、ビロリジン、ビペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘアメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ビペラジン、ホモビペラジン、テトラヒドロオキサセビン、モルホリン、チオモルホリンなどの飽和または不飽和の5ないし9員複素環）または5ないし9員複素環が用いられる。該「5ないし9員複素環」は飽和または不飽和の環であってもよく、例えば、ベンゼン、シクロヘンタン、シクロヘンテナン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘptaジエンなどが用いられる。なかでも、ベンゼンまたはシクロヘキサンなどが好ましい。

「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「置換基」としては上記B環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「B環の任意の炭素原子上の置換基」と同意義を示す。
Arで示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2員式複素環と結合する場合のより具体的な例としては、

(1) 式:



で表される2員式複素環と結合したフェニル基として、例えばカルバゾール、1,2,3,4,4_a,9_a-ヘキサヒドロカルバゾール、9,10-ジヒドロアクリジン、1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,f) アゼビン、5,6,7,12-テトラヒドロジベンズ (b,g) アジシン、6,1-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,e) アゼビン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,e) アゼビン、5,6,11,12-テトラヒドロジベンズ (b,f) アジシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10,11-ジヒドロジベンズ (b,f) オキセビン、6,11-ジヒドロジベンズ (b,e) オキセビン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,g) オキシシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10,11-ジヒドロジベンズ (b,f) チエビン、6,11-ジヒドロジベンズ (b,e) チエビン、6,7-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,g) チオシン、10H-フェノチアシン、10H-フェノキサシン、5,10-ジヒドロフェナジン、10,11-ジベンズ (b,f) [1,4] チアゼビン、10,11-ジヒドロジベンズ (b,f) [1,4] オキサゼビン、2,3,5,6,11,11^a-ヘキサヒドロ-1H-ビロロ [2,1-b] [3] ベンズアゼビン、10,11-ジヒドロ-6H-ジベンズ (b,e) [1,4] シアゼビン、5,11-ジヒドロジベンズ (b,e) [1,4] オキサゼビン、5,11-ジヒドロジベンズ (b,f) [1,4] チアゼビン、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b,e) [1,4] ジアゼビン、1,2,3,3^a,8,8^a-ヘキサヒドロビロロ [2,3-c,b] インドールなどの3員式複合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基、

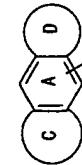
(2) 式:



117

で表される2環式複素環と縮合したフェニル基として、例えば1H, 3H-ナフト[1,8-cd] [1,2] オキサジン、ナフト[1,8-de] -1,3-オキサジン、ナフト[1,2-a,b;3,4,g,h] ロペンズ [cd] インドール、2,3,3^a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[de] キノリン、4H-ピロロ[3,2,1-ij] キノリン、1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ビロロ[3,2,1-ij] キノリン、5,6-ジヒドロ-4H-ビロロ[3,2,1-ij] キノリン、1H,5H-ベンゾ[ij] キノリン、アゼビノ[3,2,1-hi] インドール、1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゼビノ[3,2,1-hi] インドール、1H-ビリド[3,2,1-ik] [1] ベンズアゼビン、5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ビリド[3,2,1-ik] [1] ベンズアゼビン、1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ビリド[3,2,1-ik] [1] ベンズアゼビン、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de] イソキノリン、1,2,3,4,4^a,5,6,7-オクタヒドロナフト[1,8-be] アゼビン、2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ビリド[3,2,1-ik] [1] ベンズアゼビンなどの3環式複合ベンゼン環から水素原子を1個除去できる基、

(3) 式:



で表される2つの同一または異なった單環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と縮合したフェニル基として、例えば1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロペンズ[1,2-b;4,5-b] ジビロール、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロシクロペント[cd] インドールなどの3環式複合ベンゼン環から水素原子を1個除去できる基、または

(4) 式:

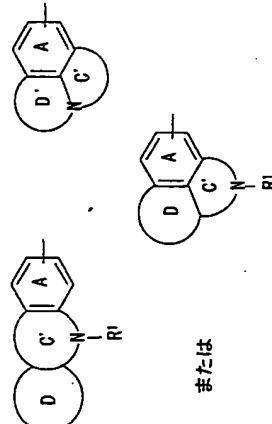


で表される2つの同一または異なった單環(但し、少なくとも一方の環が単環式複

118

素環である)と縮合したフェニル基として、例えば1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペント[cd] インドール、2,3,4,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[cd] キノリンなどの3環式複合ベンゼン環から水素原子を1個除去できる基などが挙げられる。

Arで示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する場合の好ましい例としては、例えば、式:



〔式中、C環およびD環はそれぞれR'以外にオキソ基で置換されていてもよい5ないし9員含窒素複素環を示し、A環、D環およびR'は上記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。

該「オキソ基で置換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」の「5ないし9員の含窒素複素環」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有している5ないし9員の含窒素複素環基などが挙げられ、5ないし9員の非芳香族含窒素複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンミン、ヘプタメチレンimin、ピペラジン、ホモピペラジン、デトライドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましく用いられる。

Arで示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する場合の好ましい例としては、式:

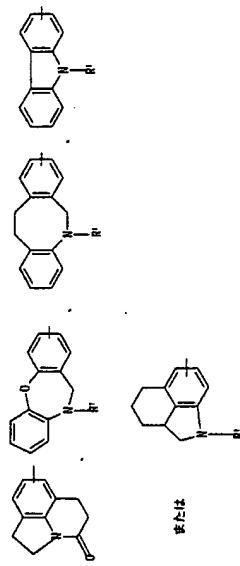
20

式:

10

15

16



としては、(1)式：



で表される3環式複素環と縮合したフェニル基〔E'環、F'環の定義は後述〕としては、例えば、2H-イソインドロ〔2,1-a〕アリン、1H-ビラソロ〔4', 3': 3, 4〕ビリド〔2,1-a〕イソインドール、1H-ビリド〔2', 3': 4, 5〕イミダゾ〔2,1-a〕イソインドール、2H、6H-ビリド〔1', 2': 3, 4〕イミダゾ〔5,1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔2,1-a〕ベンズイミダゾール、1H-ビリド〔3', 4': 4, 5〕ビロロ〔2,1-a〕イソインドール、2H-ビリド〔4', 3': 4, 5〕ビロロ〔2,1-a〕イソインドロ〔1, 2-a〕イソインドール、1H-シクロヘキサ〔4, 5〕ビリミド〔2,1-a〕イソインドール、2H、4H-ビラノ〔4', 3': 4, 5〕〔1,3〕オキサジノ〔2,3-a〕イソインドール、2H-イソインドロ〔2,1-a〕ベンズオキサジン、7H-イソインドロ〔1,2-b〕〔1,3〕ベンズオキサジン、2H-ビリド〔2', 1': 3, 4〕ビラジノ〔2,1-a〕イソインドール、ビリド〔2', 3': 4, 5〕ビリミド〔2,1-a〕イソインドール、ビリド〔3', 2': 5, 6〕ビリミド〔2,1-a〕イソインドール、1H-ビリド〔1', 2': 3, 4〕ビリミド〔2,1-a〕イソインドール、イソインドロ〔2,1-a〕キナリノ、イソインドロ〔2,1-a〕キノキサリン、イソインドロ〔1,2-a〕イソキサリン、イソインドロ〔2,1-b〕イソキノリン、イソインドロ〔2,1-a〕キノリン、6H-オキサジノ〔3', 4': 3, 4〕〔1,4〕ジアゼビノ〔2,1-a〕イソインドール、アゼビノ〔2', 1': 3, 4〕ビラジノ〔2,1-a〕シンドール、2H、6H-ビリド〔2', 1': 3, 4〕〔1,4〕ジアゼビノ〔2,1-a〕イソインドール、1H-イソインドロ〔1,2-b〕〔1,3,4〕ベンゾトリアゼビン、アゼビン、2H-イソインドロ〔2,1-a〕〔1,3,4〕ベンゾトリアゼビン、イソインドロ〔2,1-d〕〔1,4〕ベンズオキサゼビン、1H-イソインドロ〔2,1-c〕〔2,1-b〕〔2,4〕ベンゾジアゼビン、1H-イソインドロ〔2,1-c〕〔2,

〔式中、R'は上記と同意義を示す〕で表される基などが挙げられる。

「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい3環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式：

6

5

6

または

10

15

16

20

25

20

25

20

25

〔式中、A環は上記と同意義を示し、E環、F環およびG環のうち少なくとも一つの環が置換基を有していてもよい複素環であって、その他の環が置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環を示す〕で表される基などが挙げられる。

E環、F環およびG環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」および「置換基」としては、上記C環、D環で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」および「置換基」などが用いられる。

E環、F環およびG環で表される「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」および「置換基」としては、上記C環、D環で表される「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」および「置換基」などが用いられる。

「置換基を有していてもよく、縮合していてもよい3環式複素環と縮合する場合の具体的な例」「置換基を有しててもよい3環式複素環と縮合する場合の具体的な例」が置換基を有しててもよい3環式複素環と縮合する場合のより具体的な例

121

3] ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ [1,2-a] [2,4] ベンゾジアゼピン、2H-イソインドロ [2,1-d] [1,2] [1,4] ベンゾジアゼピン、5H-イソインドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン、2H-イソインドロ [1,2-b] [3] ベンズアゼピン、
 5 2H-イソインドロ [2,1-b] [2] ベンズアゼピン、2H-イソインドロ [1,2-b] [1,3,4] ベンゾオキサジアシン、イソインドロ [2,1-b] [1,2,6] ベンゾトリアシン、5H-4,8-メタノ-1H-[1,5] ジアザシクロウンデシノ [1,1,1-a] インドールなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基、

(2) 式:



で表される3環式複素環と縮合したフェニル基[...]: は単結合または二重結合を示す。E環、G環の定義は後述)としては、例えば、1H、4H-ビロロ [3',2':4,5] ビロロ [3,2,1-ij] キノリン、ビロロ [3,2,1-ij] カルバゾール、1H-1H-シクロペンタ [2',3':4,5] ビロロ [1,2,3-de] キノリン、1H、4H-シクロペンタ [4,5] ビロロ [3,2,1-ij] キノキサリン、1H、4H-シクロペンタ [4,5] ビロロ [3,2,1-de] キノキサリン、1H、4H-シクロペンタ [4,5] ビロロ [3,2,1-ij] キノリン、ビリド [3',4':4,5] ビロロ [1,2,3-de] キノキサリン、1H、4H-シクロペンタ [4,5] フェナスリジン、1H、4H-3a、6a-ジアザフルオロアントン、1-オキサ-4,6a-ジアザフルオロアントン、4-オキサ-2,10b-ジアザフルオロアントン、1-チア-4,6a-ジアザフルオロアントン、
 25 1H-ビラジノ [3,2,1-ij] カルバゾール、1H-インドロ [3,2,1-de] [1,5] ナフチリジン、ベンゾ [b] ピラン [2,3,4-h] インドリジン、

122

1H、3H-ベンゾ [b] ピラノ [3,4,5-hi] インドリジン、1H、4H-ピラノ [2',3':4,5] ピロロ [3,2,1-ij] キノリン、1H、3H-ベンゾ [b] チオピラノ [3,4,5-hi] インドリジン、1H-ビリド [3,2,1-ij] カルバゾール、4H-3-Oキサ-1,1b-アザシクロヘプタ [jk] フルオレン、
 5 2H-アゼビノ [1';2':1,2] ピリミジノ [4,5-b] インドール、1H、4H-シクロヘプタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン、5H-ビリド [3',4':4,5] ピロロ [1,2,3-ef] [1,5] ベンズオキサゼビン、4H-ビリド [3',4':4,5] ピロロ [3,2,1-ij] [4,1] ベンゾチアゼビン、5H-ビリド [3',4':4,5] ピロロ [1,2,3-ef] [1,5] ベンゾチアゼビン、5H-ビリド [4',5] ピロロ [1,2,3-ef] [1,5] ベンゾチアゼビン、
 10 2,4] トリアゼビン、[1,2,4] トリアゼビノ [6,5,4-ij] カルバゾール、[1,1,2,4] トリアゼビン、[1,4] オキサゼビノ [2,3,4-ef] [1,5] ベンゾチアゼビン、[1,2,4] トリアゼビノ [6,7,1-ij] カルバゾール、[1,4] オキサゼビノ [2,3,4-ef] [1,5] ベンゾチアゼビン、[1,4] オキサゼビノ [2,3,4-ij] カルバゾール、[1,1,2,4] トリアゼビノ [6,7,1-ij] シクロペンタ [3,2,1-ij] カルバゾール、[1,4] ジアゼビノ [6,7,1-ij] カルバゾール、アゼビノ [3,2,1-ij] カルバゾール、1H-シクロオクタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン、1H-シクロオクタ [4,5] ピロロ [3,2,1-ij] キノリンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基、

(3) 式:



で表される3環式複素環と縮合したフェニル基[...]: は単結合または二重結合を示す。E環、F環の定義は後述)としては、例えば、1H-インドロ [1,2-b] インダゾール、ビロロ [1,2-b] インダゾール、1H-ビロロ [1,2-a] インドール、ビロロ [2',1':3,4] ピラジノ [1,2-a] インドール、1H、5H-ビロロ [1,2':4,5] ピラジノ [1,2-a] インドール、2H-ビリド [2';3':3,4]

123

ビロロ [1,2-a] インドール, 1H-ビロロ [2', 3': 3,4] ビリド [1,2-a] インドール, 1H-インドロ [1,2-a] インドール, 6H-イソインドロ [2,1-a] インドール, 1H-インドロ [1,2-a] インドール, 6H-イソインドロ [2,1-a] インドール, 6H-インドロ [1,2-c] [1,3] ベンズオキサジン, 1H-インドロ [1,2-b] [1,1,2-b] ベンゾチアジン, ビリミド [4', 5': 4,5] ビリミド [1,6-a] インドール, ピラジノ [2', 3': 3,4] ビリド [1,2-a] インドール, 6H-ヒリド [1', 2': 3,4] ビリミド [1,6-a] インドール, インドロ [1,2-b] シンノリン, インドロ [1,2-a] キナツリン, インドロ [1,2-c] キナツリン, インドロ [2,1-b] キナツリン, インドロ [1,2-a] キノキサリン, インドロ [1,2-a] [1,8] ナフチリジン, インドロ [1,2-b] -2,6-ナフチリジン, インドロ [1,2-b] [2,7] ナフチリジン, インドロ [1,2-h] -1,7-ナフチリジン, インドロ [1,2-b] インキノリン, インドロ [2,1-a] インキノリン, インドロ [1,2-a] キノリン, 2H-ビリド [2', 1': 3,4] [1,4] ジアゼビノ [1,2-a] インドール, 1H-インドロ [2,1-c] [1,4] ベンゾジアゼビン, 2H-インドロ [1,2-d] [1,1,4] ベンゾジアゼビン, 2H-インドロ [2,1-a] [2,3] ベンゾジアゼビン, 2H-ビリド [2,1-b] [1,3] ベンゾジアゼビン, 1H-インドロ [1,2-b] [2] ベンズアゼビン, 2H-インドロ [1,2-a] [1] ベンズアゼビン, 1H-インドロ [1,2-e] [1,5] ベンゾジアゼビン, 1H-インドロ [2,1-b] [3] ベンズアソシンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基、

(4) 式:



で表される3環式複素環と縮合したフェニル基[...]は単結合または二重結合を示す。E環の定義は後述]としては、例えば、1H-イミダゾ [1', 2': 1, 2] ビリド [3,4-b] インドール, 1H-イミダゾ [1'; 2': 1,6] ビリド [4,3-b] インドール, 1H-イミダゾ [1; 5': 1,2] ビリド [3,4-

124

b] インドール, 1H-イミダゾ [1'; 5': 1,6] ビリド [4,3-b] インドール, 1H-ビリド [2'; 1': 2,3] イミダゾ [4,5-b] インドール, カルバゾール, イミダゾ [4,5-a] カルバゾール, 2H-ピラジノ [1', 2': 1,5] ピロロ [2,3-[3,4-c] カルバゾール, 2H-ピラジノ [1', 2': 1,2] ピリミド [4,5-b] インドール, 1H-インドリジノ [6,7-b] インドール, 1H-インドリジノ [8,7-b] インドール, インドロ [2,3-b] インドール, インドロ [3,2-b] インドール, ピロロ [2,3-a] カルバゾール, ピロロ [2,3-b] カルバゾール, ピロロ [2,3-c] カルバゾール, ピロロ [3,2-a] カルバゾール, ピロロ [3,2-b] カルバゾール, ピロロ [3,2-c] カルバゾール, ピロロ [3,2-b] カルバゾール, ピロロ [3,4-c] カルバゾール, 1H-ビリド [3', 4': 4,5] フロ [3,2-b] インドール, 1H-フロ [3,4-a] カルバゾール, 1H-フロ [3,4-b] カルバゾール, 1H-フロ [3,4-c] カルバゾール, 2H-フロ [2,3-a] カルバゾール, 2H-フロ [2,3-c] カルバゾール, 2H-フロ [3,2-a] カルバゾール, 2H-フロ [3,2-c] カルバゾール, 1H-フロ [3,2-b] カルバゾール, チエノ [3', 2': 5,6] チオピラノ [4,3-b] インドール, チエノ [3', 4': 5,6] チオピラノ [4,3-b] インドール, チエノ [3,4-a] カルバゾール, 2H-チエノ [3,4-b] インドール, 1H-チエノ [3,4-a] カルバゾール, 2H-チエノ [2,3-b] カルバゾール, 2H-チエノ [2,3-a] カルバゾール, 2H-チエノ [2,3-b] カルバゾール, 1H-ベニチエノ [1,1] ベニチエノ [3,2-b] インドール, 1H-チエノ [3,4-a] カルバゾール, 2H-チエノ [2,3-b] カルバゾール, ピリド [3', 4': 3,4] シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピリド [3', 4': 4,5] シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピリド [4', 3': 4,5] シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピリド [4', 3': 4,5] シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピリド [2,3-b] インドール, ピリド [2', 3': 3,4] シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピリド [3', 4': 4,5] シクロペンタ [1,2-b]

25

シクロペンタ [5,6] ピリド [2,3-b] インドール, 1H-シクロペンタ [1,2-b] インドール, ピラノ [2,3-b] インドール, 1H-シクロペンタ [5,6] ピラノ [2,3-b] インドール, 1H-シクロペンタ [5,6] ピラノ [4,3-b] インドール, シクロペンタ [a] カルバゾ-

125

ール、シクロヘンタ [c] カルバゾール、インデン [1,2-b] インドール、イ
ンデン [2,1-b] インドール、[1,2,4] トリアジノ [4'; 3': 1,2] ピ
リド [3,4-b] インドール、1,3,5-トリアジノ [1'; 2'; 1,1] ピリド
[3,4-b] インドール、1H-[1,4] オキサジノ [4'; 3'; 1,2] ピリド
[3,4-b] インドール、1H-[1,4] オキサジノ [4'; 3'; 1,6] ピリド
[3,4-b] インドール、4H-[1,3] オキサジノ [3'; 4'; 1,2] ピリド
[3,4-b] インドール、インドロ [3,2-b] [1,4] ベンズオキサジン、1,
3-オキサジノ [6,5-b] カルバゾール、2H-ビリミド [2'; 1'; 2,3]
[1,3] チアジノ [5,6-b] インドール、2H-[1,3] チアジノ [3'; 2
'; 1,2] ピリド [3,4-b] インドール、4H-[1,3] チアジノ [3'; 4';
1,2] ピリド [3,4-b] インドール、インドロ [2,3-b] [1,4] ベン
ズチアジン、インドロ [3,2-b] [1,4] ベンズチアジン、インドロ [3,2-
c] [2,1] ベンズチアジン、1,4-チアジノ [2,3-a] カルバゾール、[1,
4] チアジノ [2,3-b] カルバゾール、[1,4] チアジノ [2,3-c] カルバ
ゾール、1,4-チアジノ [3,2-b] カルバゾール、1,4-チアジノ [3,2-
c] カルバゾール、1H-インドロ [2,3-g] プテリジン、1H-インドロ
[3,2-g] プテリジン、ピラジノ [1'; 2'; 1,2] ピリド [3,4-b] イン
ドール、ピテジノ [1'; 2'; 1,2] ピリド [4,3-b] インドール、1H-ピ
リド [2'; 3'; 5,6] ピラジノ [2,3-b] インドール、1H-ビリド [3;
2'; 5,6] ピラジノ [2,3-b] インドール、1H-ビリド [3'; 4'; 6,6]
ピラジノ [2,3-b] インドール、ピリド [1'; 2'; 1,2] ピリミド [4,
5-b] インドール、ピリド [1'; 2'; 1,2] ピリミド [5,4-b] インドール,
ピリド [2'; 1'; 2,3] ピリミド [4,5-b] インドール、ピリミド [1',
'; 1,2] ピリド [3,4-b] インドール、ピリミド [1'; 2'; 1,6] ピリ
ド [3,4-b] インドール、ピリミド [5'; 4'; 5,6] ピラノ [2,3-b] イン
ドール、ピリジノ [4'; 6'; 6,6] チオピラノ [4,5-b] インドール、1
H-インドロ [3,2-c] シンノロン、1H-インドロ [2,3-b] キノキサ
ン、1H-ビラジノ [2,3-a] カルバゾール、1H-ビラジノ [2,3-b] カ
ルバゾール、1H-ビラジノ [2,3-c] カルバゾール、1H-ビラジノ [3,
4-b] インドール、[1] ベンゾピラノ [2,3-b] インドール、[1] ベン

126

4-e] カルバゾール、1H-ビリダジノ [4,5-b] カルバゾール、1H-ビ
リミド [4,5-a] カルバゾール、1H-ビリミド [4,5-c] カルバゾール,
1H-ビリミド [5,4-a] カルバゾール、1H-ビリミド [5,4-b] カルバ
ゾール、1H-ビリミド [5,4-c] カルバゾール、7H-[1,4-ジオキシノ
[2'; 3'; 5,6] [1,2] ジオキシン [3,4-b] インドール、6H-[1,
4] ベンゾジオキシン [2,3-b] インドール、6H-[1,4] ベンゾジイ
ノ [2,3-b] インドール、1H-インドロ [2,3-b] -1,5-ナフチリジノ,
1H-インドロ [2,3-b] [1,6] ナフチリジン、1H-インドロ [2,3-
b] [1,8] ナフチリジン、1H-インドロ [2,3-c] -1,5-ナフチリジ
ノ、1H-インドロ [2,3-c] [1,6] ナフチリジン、1H-インドロ [2,3-
c] [1,7] ナフチリジン、1H-インドロ [2,3-c] [1,8] ナフチリジ
ン、1H-インドロ [3,2-b] -1,5-ナフチリジン、1H-インドロ [3,2-
b] [1,7] ナフチリジン、1H-インドロ [3,2-b] [1,8] ナフチリジ
ン、1H-インドロ [3,2-c] [1,8] ナフチリジン、1H-インドロ [2,3-a] キ
ノリジン、インドロ [2,3-b] キノリジン、インドロ [3,2-a] キノリジ
ン、インドロ [3,2-b] キノリジン、ピラノ [4'; 3'; 5,6] ピリド [3,4-
b] インドール、ピリド [4'; 3'; 4,5] ピラノ [3,2-b] インドール、ピ
リド [4'; 3'; 5,6] ピラノ [2,3-b] インドール、ピリド [4'; 3'; 5,
6] ピラノ [3,4-b] インドール、1H-インドロ [2,3-c] キノリ
ジン、1H-インドロ [3,2-c] キノリジン、1H-インドロ [2,3-a] カルバ
ゾール、1H-ビリド [2,3-b] カルバゾール、1H-ビリド [2,3-c] カルバ
ゾール、1H-ビリド [3,2-a] カルバゾール、1H-ビリド [3,2-b] カ
ルバゾール、1H-ビリド [3,2-c] カルバゾール、1H-ビリド [3,
4-b] カルバゾール、1H-ビリド [4,3-c] カルバゾール、1H-ビリド [3,
4-c] カルバゾール、1H-ビリド [4,3-b] カルバゾール、1H-ビリ
ド [4,3-b] カルバゾール、1H-ビリド [4,3-c] カルバゾール、1H-キ
ンドリン、1H-キニニンドリン、1H-ビラノ [3'; 4'; 5,6] ピラノ [4,
3-b] インドール、[1] ベンゾピラノ [2,3-b] インドール、[1] ベン

127

ビラノ [3,2-b] インドール, [1] ベンゾピラノ [3,4-b] インドール,
 [1] ベンゾピラノ [4,3-b] インドール, [2] ベンゾピラノ [4,3-b]
 インドール, ピラノ [2,3-a] カルバゾール, ピラノ [2,3-b] カルバゾー
 ル, ピラノ [2,3-c] カルバゾール, ピラノ [3,2-a] カルバゾール, ピラ
 ノ [3,2-c] カルバゾール, ピラノ [3,4-a] カルバゾール, 1H-ホスフ
 イノリノ [4,3-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [2,3-b] インド
 イール, [1] ベンゾチオピラノ [3,2-b] インドール, [1] ベンゾチオピラ
 ノ [3,4-b] インドール, [1] ベンゾチオピラノ [4,3-b] インドール,
 [2] ベンゾチオピラノ [4,3-b] インドール, 1H-ベンゾイ [a] カルバゾ
 イール, 1H-ベンゾイ [b] カルバゾール, 1H-ベンゾイ [c] カルバゾール,
 6,2] オキサチアゼビノ [2',3':1,2] ビリド [3,4-b] インドール, 1
 H-アゼビノ [1',2':1,2] ビリド [3,4-b] インドール, 1H-ビリド
 [1',2':1,2] アゼビノ [4,5-b] インドール, 2H-ビリド [1';2':
 1,2] アゼビノ [3,4-b] インドール, 1H-ビリド [3',2':5,6] オキ
 セビノ [3,2-b] インドール, 1H-ビリド [4';3':5,6] オキセビノ
 [3,2-b] インドール, 2H-ビリド [2';3':5,6] オキセビノ [2,3-
 b] インドール, 2H-ビリド [2',3':5,6] オキセビノ [3,2-b] イン
 ドール, 2H-ビリド [3';4':5,6] オキセビノ [3,2-b] インドール,
 ピリド [2';3':4,5] シクロヘpta [1,2-b] インドール, ピリド [3',
 20 2':3,4] シクロヘpta [1,2-b] インドール, ピリド [3',4':4,5] シ
 クロヘpta [1,2-b] インドール, ピリド [3';4':5,6] シクロヘpta
 [1,2-b] インドール, 2H-ビラノ [3',2':2,3] アゼビノ [4,5-
 b] インドール, 1H-インドロ [3,2-b] [1,5] ベンゾキサゼビン, 1
 H-インドロ [3,2-d] [1,2] ベンゾオキサゼビン, 1H-インドロ [2,
 3-c] [1,5] ベンゾチアゼビン, [1,4] ジシアゼビノ [2,3-a] カルバ
 ゾール, インドロ [2,3-b] [1,5] ベンゾチアゼビン, インドロ [2,3-d]
 [1,3] ベンゾジアゼビン, インドロ [3,2-b] [1,4] ベンゾジアゼビン,
 25 インドロ [3,2-b] [1,5] ベンゾジアゼビン, インドロ [3,2-d] [1,
 3] ベンゾジアゼビン, インドロ [3,2-d] [2,3] ベンゾジアゼビン, イ

128

ンドロ [2,3-a] [3] ベンゾアゼビン, インドロ [2,3-c] [1] ベンズ
 アゼビン, インドロ [2,3-d] [1] ベンズアゼビン, インドロ [2,3-d]
 [2] ベンズアゼビン, インドロ [3,2-b] [1] ベンズアゼビン, インドロ
 [3,2-c] [1] ベンズアゼビン, インドロ [3,2-d] [1] ベンズアゼビ
 5 ン, 1H-インドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼビン, 1H- [1] ベンズオ
 キセビノ [5,4-b] インドール, 1H- [2] ベンズオキセビノ [4,3-b]
 インドール, 1H- [1] ベンゾチエビノ [4,5-b] インドール, 1H-
 [1] ベンゾチエビノ [5,4-b] インドール, ベンゾ [3,4] シクロヘpta
 [1,2-b] インドール, ベンゾ [4,5] シクロヘpta [1,2-b] インドール,
 ベンゾ [5,6] シクロヘpta [1,2-b] インドール, ベンゾ [6,7] シクロ
 ヘpta [1,2-b] インドール, シクロヘpta [b] カルバゾール, 4H- [1,
 5] オキサソシノ [5';4':1,6] ビリド [3,4-b] インドール, アソシ/
 [1';2':1,2] ビリド [3,4-b] インドール, 2,6-メタノ-2H-アゼ
 シノ [4,3-b] インドール, 3,7-メタノ-3H-アゼシノ [5,4-b] イン
 ドール, ビリド [1';2':1,8] アソシノ [5,4-b] インドール, ビリド
 [4';8':6,7] オキソシノ [2,3-b] インドール, 2,6-メタノ-2H-アゼ
 7) オキソシノ [4,3-b] インドール, 1,5-メタノ-1H-アゼシノ [3,
 4-b] インドール, 2,6-メタノ-1H-アゼシノ [5,4-b] インドール,
 1H-ビリド [3';4':5,6] シクロオクタ [1,2-b] インドール, ビリド [4',
 20 エタノオキソシノ [3,4-b] インドール, ビラン [3',4':5,6] シクロ
 クタ [1,2-b] インドール, 1H-インドロ [2,3-c] [1,2,5,6] ベン
 ソトラソシノ, 1H-インドロ [2,3-c] [1,6] ベンゾジアゼビン, 6,
 1,3b-メタノ-1,3bh-アゼシノ [5,4-b] インドール, オキソシノ [3,
 2-a] カルバゾール, 1H-ベンゾ [g] シクロオクタ [b] インドール, 6,3
 - (イミノメタノ)-2H-1,4-チアゼビノ [9,8-b] インドール, 1H,
 3H- [1,4] オキサソニノ [4',3':1,2] ビリド [3,4-b] インドール,
 2H-3,6-エタノアソニノ [5,4-b] インドール, 2H-3,7-メタノア
 ザシクロウンデシノ [5,4-b] インドール, 1H-6,1,2b-エタノアソニ
 [5,4-b] インドール, インドロ [3,2-e] [2] ベンズアソニン, 5,9-

129

メタノアザシクロウエンデンゾ [5,4-b] インドール, 3,6-エタノ-3H-アゼンゾ [5,4-b] インドール, ピラノ [4',3':8,9] アゼンゾ [5,4-b] インドール, 1H-インドロ [2,3-c] [1,7] ベンゾジシアゼン, 1H-インドロ [3,2-e] [2] ベンズアゼンなどが用いられる。

さらに、ベンゾ [e] ピロロ [3,2-b] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3,2-g] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3,2,1-h] インドール, ベンゾ [e] ピロロ [3,4-b] インドール, ベンゾ [g] ピロロ [3,4-b] インドール, 1H-ベニゾ [f] ピロロ [1,2-a] インドール, 1H-ベニゾ [g] ピロロ [1,2-a] インドール, 2H-ベニゾ [e] ピロロ [1,2-a] インドール, 1H-ベニゾ [f] ピロロ [2,1-a] イソインドール, 1H-ベニゾ [g] ピロロ [2,1-a] イソインドール, 2H-ベニゾ [e] ピロロ [2,1-a] イソインドロ [6,7,1-cd] インドール, スピロ [シクロヘキサ-1,5'-[5H] ピロロ [2,1-a] イソインドール], イソインドロ [7,1,2-hij] キノリン, 7,11-メタノアゼンゾ [1,2-a] インドール, 7,11-メタノアゼンゾ [2,1-a] イソインドール, ジベンズ [cd,f] インドール, ジベンズ [cd,g] インドール, ジベンズ [d,f] インドール, 1H-ジベンズ [e,g] インドール, 1H-ジベンズ [e,g] イソインドール, ナフト [1,2,3-cd] インドール, ナフト [1,8-e] インドール, ナフト [1,8-f] インドール, ナフト [3,2,1-cd] インドール, 1H-ナフト [1,2-e] インドール, 1H-ナフト [1,2-f] インドール, 1H-ナフト [1,2-g] インドール, 1H-ナフト [2,1-e] インドール, 1H-ナフト [2,3-e] インドール, 1H-ナフト [1,2-f] イソインドール, 1H-ナフト [2,3-e] イソインドール, スピロ [1H-カルバゾール-1,1'-シクロヘキサン], スピロ [3H-カルバゾール-3,1'-シクロヘキサン], シクロヘプタ [4,5] ピロロ [3,2-e] キノリン, アセビノ [4,5-b] ベンズ [6] インドール, 1H-アゼビノ [1,2-a] ベンズ [6] インドール, 1H-アゼビノ [2,1-e] ベンズ [6] イソインドール, ベンゾ [6]

130

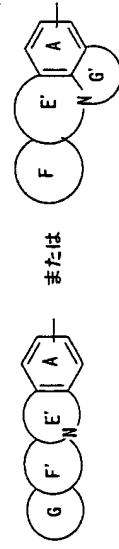
(6) 式:

6 で表される3環式複素環と結合したフェニル基¹⁻¹は単結合または二重結合を示す。E環、F環の定義は後述]としては、例えば、1H-ジピロロ[2, 3-^{1-b}: 3', 2'; 1'-^{1-h i}] インドール、スピロ[シクロヘプタン-1, 2' (1'^{1-H}) -ピロロ(3, 2, 1-^{1-h i}) インドール]、スピロ[イミダゾリジン-4, 1' (2'H) -[4H] ピロロ[3, 2, 1-^{1-i j}] キノリン]、ピリド[2, 3-^{1-b}] ピロロ[3, 2, 1-^{1-h i}] インドール、ピリド[4, 3-^{1-b}] ピロロ[3, 2, 1-^{1-h i}] インドール、ベンゾ[de] ピロロ[3, 2, 1-^{1-i j}] キノリン、3H-ビロロ[3, 2, 1-d₆] アクリジン、1H-ビロロ[3, 2, 1-d₆] フェナントリジン、スピロ[シクロヘキサン-1, 6-^{1-e}[6H] ピロロ[3, 2, 1-^{1-i j}] キノリン]、4, 9-メタノビロロ[3, 2, 1-1m] [1-1] ベンゾアシン、スピロ[シクロヘプタン-1, 6-^{1-e}[6H] ピロロ[3, 2, 1-^{1-i j}] キノリン]、1H-ビラノ[3, 4-d] ピロロ[3, 2, 1-^{1-k}] [1-1] ベンズアゼビン、3H-ベニシング[b] ピロロ[3, 2, 1-^{1-k}] [4, 1] ベンズオキサゼビン、7H-インドロ[1, 7-a b] [4, 1] ベンズオキサゼビン、ベニシング[b] ピロロ[3, 2, 1-^{1-j k}] [1, 4] ベンゾジアゼビン、インドロ[1, 7-a b] [1, 4] ベンゾジアゼビン、インドロ[1, 7-a b] [1] ベンズアゼビン、インドロ[7, 1-a b] [3] ベンズアゼビン、1H-シクロヘプタ[d] [3, 2, 1-^{1-j k}] [1] ベンズアゼビン、スピロ[アゼビノ[3, 2, 1-h i] インドール-7 (4H), 1-シクロヘプタン]、4H-5, 11-メタノビロロ[3, 2, 1-1n] [1] ベンズアゼビノウレドン、スピロ[アザビノ[3, 2, 1-1n] 10

131

-h i] インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン]などの4環式結合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基などが挙げられる。
また、「3環式複素環と結合したフェニル基」としては、上記の水素化されていてもよいインドール環またはイソインドール環を含む3環式複素環と結合したフェニル基の他に、以下に例示する3環式複素環と結合したフェニル基およびそのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体が用いられる。具体的には、例えば、フルオランテン、アセフェナントリエン、アセアントリエン、トリフェニレン、ビレン、クリセン、ナフタセン、ブレイアデン、ベンゾ[a]アントラセン、インデン【1, 2-a】インデン、シクロヘンタ【a】フェナントレン、ビリド【1', 2' : 1, 2】イミダゾ【4, 5-b】キノキサン、1H-2-オキサビレン、スピロ【ビペリジン-4, 9'-キサンテン】などが挙げられる。

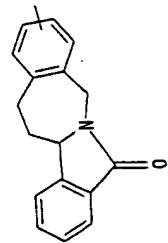
「置換基を有していてもよく、結合していてもよいフェニル基」の「フェニル基」が置換基を有していてもよい3環式複素環と結合する場合の好ましい例としては、例えば、式:



15

[式中、E'環、F'環およびG'環はそれぞれR¹以外にオキソ基で置換されていてもよい5ないし9員含窒素複素環を示し、A環、F環、G環およびR¹は上記と同意義を示す。] で表される基などが挙げられる。

20 なかでも、式:

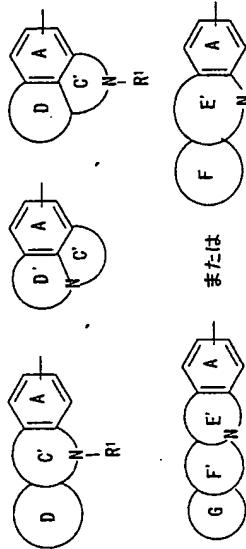


で表される基などが特に好ましい。

132

該「オキソ基で置換されていてもよい5ないし9員含窒素複素環」の「5ないし9員含窒素複素環」としては、上記C環およびD環で挙わされる「5ないし9員含窒素複素環」などが用いられる。

Arで示される「置換されていてもよいアリール基」が(2)置換基を有していてもよい2環式複素環と結合する、あるいは2つの同一または異なる2環式複素環である)と結合する場合、および(3)置換基を有していてもよい3環式複素環と結合する場合の好ましい例としては、Arが式:



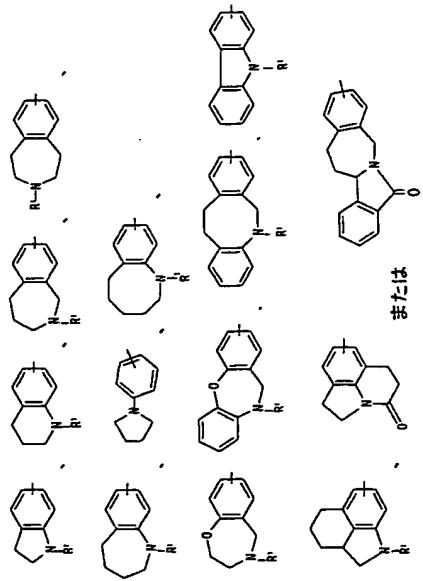
10

[式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される基などが挙げられる。Arで示される「置換されていてもよいアリール基」として特に好ましくは式:



20

133



〔式中、R¹は上記と同意義を示す。〕で表される基などが挙げられ、とりわけ、式：



上記式中、nは1ないし10の整数を示す。好ましいnは1ないし6の整数であり、特に好ましくは1ないし5、さらに好ましくは2ないし5、とりわけ好ましくは3、4または5である。

Rで示される「置換されたもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」としては、上記R¹で示される「置換されたもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」と同意義を示す。

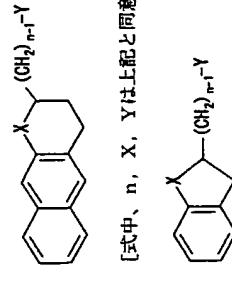
また、RはArまたはArの置換基と結合しているものよい。

RがArまたはArの置換基と結合した式(1b)で表わされる化合物の例としては、例えば：

15 16 17 18 19 20

R⁴およびR⁵で表わされる置換されたもよい炭化水素基の好ましい例としては、例えば①(i)ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロム、ヨードなど)、(ii)低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、エトキシ、ヨーブロ

134



Rとしては水素原子が好ましい。

上記式中、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含
氮素化合物基(好ましくは含氮素飽和族素環基)(Yとして、好ましくは置換さ
れていてもよいアミノ基)を示す。

Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば式：



〔式中、R⁴およびR⁵は同一または異なるアシル基を示し、R⁴およびR⁵は結合して環を形成していてもよい炭化水素基〕の「置換
炭化水素基または置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば上記R¹で述べた「置換されていてもよい炭化水素基」および「炭化水素基」の「置換基」および「炭化水素基」の「置換基」および「炭化水素基」などが用いられる。

R⁴およびR⁵で表わされる「置換されたもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば①(i)ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロム、ヨードなど)、(ii)低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、エトキシ、ヨーブロ

135

ビルオキシ、イーブリオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁~6アルコキシ基など)、(iii)ヒドロキシ基などから選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい直鎖状もしくは分枝状低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブリックル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁~6アルキル基など)または②(i)ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、(ii)低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロビルオキシ、i-ブロビルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁~6アルコキシ基など)、(iii)ヒドロキシ基などから選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい低級アルキル基(例えば、フェニル-C₁~10アルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロビル、フェニルブチル、フェニルベンチル、フェニルヘキシルなど)、ナフチル-C₁~6アルキル(例えば、α-ナフチルメチルなど)またはジフェニル-C₁~3アルキル(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど)などのC₁~10アルキル基などが挙げられる。

より好ましくは①無置換の直鎖状もしくは分枝状低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、ブロビル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのC₁~6アルキル基など)または②無置換の低級アルキル基(例えば、フェニル-C₁~10アルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロビル、フェニルブチル、フェニルベンチル、フェニルヘキシルなど)、ナフチル-C₁~6アルキル(例えば、α-ナフチルメチルなど)またはジフェニル-C₁~3アルキル(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど)などのC₁~10アルキル基などが挙げられる。

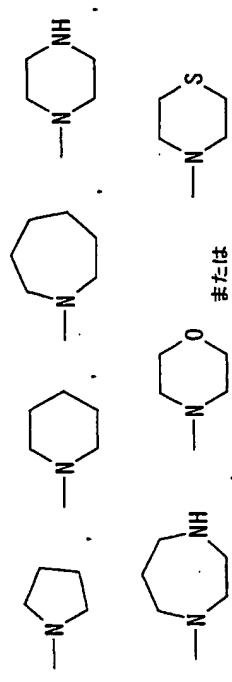
R⁴およびR⁵で表わされる「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば上記R¹で述べた「置換されていてもよいアシル基」などが用いられる。また、Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」において、R⁴およびR⁵が結合して環を形成する場合、すなわち、Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」が「置換されていてもよい環状アミノ基」を示す場合の具体的な例としては、式:

25 [式中、R⁴は水素原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは1~3の整数を示し、またR⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す]で表わされる。

136



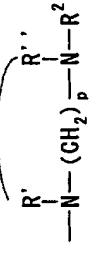
[式中、Q'環は炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるテロ原子を1ないし2個有してもよいらないないし9員の含窒素複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)を示す]で表わされる基などが用いられる。より具体的には、例えば、



などが使用される。

Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば上記R²とR³が隣接する窒素原子と共に形成していてもよい「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」、上記R¹で表される「置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基」などが用いられる。

Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としては、(1)式:



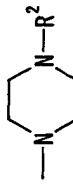
[式中、R²は水素原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは1~3の整数を示す]を示し、またR¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。

20

(2) 置換されていてもよいビペリジノ基；などが好ましく、なかでも、(1
a) 式：



[式中、R²は水素原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよ
い炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R^aおよびR^bはそれ
ぞれ水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す]で表される基；
(1 b) 式：



[式中、R²は水素原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよ
い炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す]で表される基；など
が好ましく用いられる。

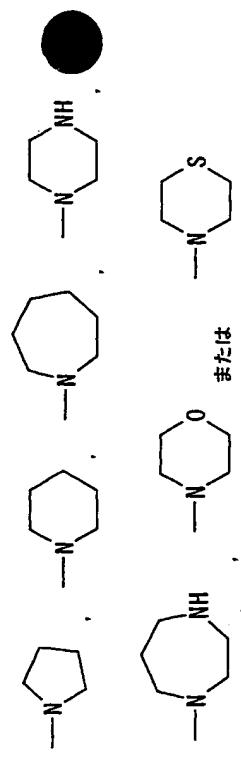
ここで、R²で示される「置換されていてもよいアシル基」、「置換されて
いてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、上記
したR^aで示される「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよ
い炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げら
れる。

R^aおよびR^bで示される「置換されていてもよいアルキル基」における「アル
キル基」としては、C₁～₆アルキル基などが挙げられ、該「アルキル基」の
「置換基」としては、上記したR^aで示される「置換されていてもよい炭化水素
基」の「置換基」と同様なものが挙げられる。

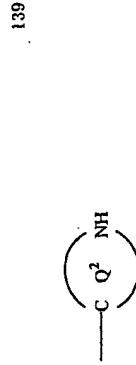
また、R^aおよびR^bは結合して環を形成する場合、上記したQ¹環として例示
された「含窒素複素環基」の中で、炭素原子と2個の窒素原子以外に窒素原子、
酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよ
い9員の含窒素複素環基（好ましくは含窒素飽和複素環基）が好ましい例
として挙げられるが、かかる環としては、炭素原子および2個の窒素原子から構
成される5員の含窒素複素環（好ましくは含窒素飽和複素環）が好まし
く、これらの環は上記したQ¹環と同様な置換基をさらに有していてもよい。
Yとしての置換されていてもよいビペリジノ基は、上記したR^aで示される
「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよい炭化水素基」、
「置換されていてもよい複素環基」などを置換基として有していてもよい。
Yで表わされる「置換されていてもよいアシル基」の「含窒素複素環
基」としては、炭素原子および1個の窒素原子、および酸素原子、硫
素原子および硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよいなら、
し9員の含窒素複素環基（好ましくは含窒素飽和複素環基）などが用いられる。
これらの含窒素複素環基は環構成炭素原子に結合手を有する基であってもよいし、
あるいは環構成炭素原子に結合手を有する基であってもよい。環構成炭素原子に
結合手を有する基としては、例えば、式：



[式中、Q¹環は炭素原子と1個の窒素原子、酸素原子および硫
黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし
9員の含窒素複素環基（好ましくは含窒素飽和複素環）を示す]で表わされる
基などが用いられる。より具体的には、例えば、



20 などが採用される。
また、環構成炭素原子に結合手を有する基としては、例えば、式：
25

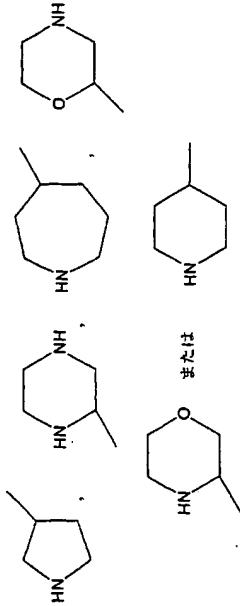


140

チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトランール、ビリジン、ビリダシン、ピラジン、トリアジン等)、およびこれらの環の一部または全部の不飽和結合が飽和結合に変換された環などが挙げられる。

〔式中、Q²環は炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)を示す〕で表わされる基などが用いられる。より具体的には、例えば、

5



などが採用される。

Yで表わされる「置換されていてもよい含窒素複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)」の「置換基」としては、例えば上記R²とR³が隣接する窒素原子と共に形成していてもよい「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」、上記R¹で表される「置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい複素環基」などが用いられる

また、Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい環の具体例としては、ベンゼン環、5~8員(好ましくは5~6員)の芳香族单環式複素環(例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-

15

16

17

18

19

20

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

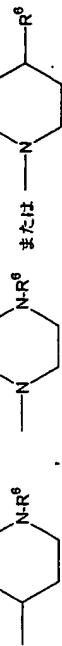
19

20

さらにも、Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい環状アミノ基」;ならびにYで表わされる「置換されていてもよい含窒素複素環基」が1つの炭素原子上に2個以上の置換基を有する場合、該置換基同士が結合してスピロ環を形成していてもよく、かかるスピロ環を形成する場合の具体例としては、例えば、スピロ(1H-インデン-1, 4'-ペリジニル)環などが挙げられる。

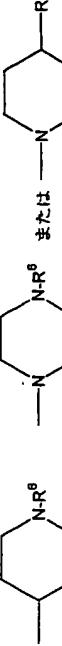
Yで表わされる「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」として好ましくは、4-ペリジニル基、1-ペリジニル基または1-ペラジニル基などが挙げられる。

すなわち、Yとしては:



[式中、R⁶はR¹と同意義を表す]で表される基などが好ましい。

Yとして好ましくは、例えば、式:



[式中、R⁶は(i) C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ハログン原子、ニトロ、モノーまたはジ-C₁-6アルキルカルバモイルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、C₁-6アルコキシカルボニル、カルバモイル、環状アミノカルボニル、アミノ、C₁-6アルキルカルボニルアミノ、フェニルスルホニアミノ、C₁-6アルキルスルホニルアミノ、アミジン、ウレイドあるいは

141

複素環で置換されていてもよいフェニル-C₁-アルキル（上記C₁-アルキルおよびC₁-アルコキシ、カルバモイル、環状アミノカルボニル、アミノ、フェニルスルホニルアミノ、アミジノ、ウレイド、複数環はさらに置換基を有してもよく、該「置換基」としては、例えばR¹で表される「置換されたてもよい炭化水素基」の「置換基」などが用いられる）、(ii) 水素原子、(iii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁-アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁-アルキルアミノ、カルボキシル、シアノまたはC₁-アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC₁-アルキル基あるいは(iii) モノまたはジ-C₁-アルキルアミノまたはC₁-アルコキシ-カルボニルで置換されてもよいC₁-アルキルカルボニル基を示し、好みしくは、C₁-アルキル（メチルなど）、トリハロゲンC₁-アルキル（メチルなど）、ハログン原子（フルオロ、クロロなど）、ニトロ、シアノ、C₁-アルコキシ（メトキシなど）、ヒドロキシ、カルバモイル、(4-C₁-アルキル（メチルなど）-1-ヒドロジニル)カルボニル、アミノカルボニル、モルホリノカルボニル、カルボキシル、C₁-アルコキシ（メトキシなど）カルボニル、モルホリノカルボニル、カルボキシ（エトキシなど）カルボニルC₁-アルコキシ（メトキシなど）、カルボキシルC₁-アルコキシ（メトキシなど）、C₁-アルコキシン（エトキシなど）カルボニルC₁-アルキル（イソプロピルなど）、カルボキシルC₁-アルキル（イソブロピルなど）、カルボキシルC₁-アルキル（メチルなど）スルホニルアミノ、(4-C₁-アルキル（メチルなど）フェニル)スルホニルアミノ、ウレイド、3-C₁-アルキル（メチルなど）ウレイド、アミジノ、ジヒドロテアシリルまたはジヒドロイミダゾリルで置換されていてもよいベンジル基を示す】で表される基などが挙げられ、なかでも、R⁶がC₁-アルキル（メチルなど）、トリハロゲン（フルオロなど）C₁-アルキル（メチルなど）、ハログン原子（フルオロ、クロロなど）、ニトロ、ヒドロキシ、カルバモイル、アミノ、アミジノ、ジヒドロイミダゾリルで置換されていてもよいベンジル基のものが好ましい。

Yとして、特に、1-ベンジル-4-ヒペリジン基、4-ベンジル-1-ヒペリジニル基または4-ベンジル-1-ヒペラジニル基、1-アセチル-4-ヒペリジニル基が挙げられる。

142

ペリジニル基、1-[(2-メチルフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-ニトロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、などが好ましく、1-ベンジル-4-ヒペリジニル基、1-アセチル-4-ヒペリジニル基、1-アセチル-4-ヒペリジニル基、1-[(2-メチルフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(2-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-ニトロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(2-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-ニトロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(3-クロロフェニル) メチル] -4-ヒペリジニル基、1-[(2-メチルオロメチル) フェニル] -4-ヒペリジニル基、などが用いられる。

上記式中、Xで示される「直鎖部分を構成する原子数が1～4のスペーサー」としては、

(1) -(CH₂)_q - (qは1～4の整数を示す。) 、

(2) -(CH₂)_r - X' - (CH₂)_s - (rは3よりひくは前一または残なつて0～3の整数を示す。但し、rとsとの和は1～3である。X'はNHN₂、0、S、SOまたはSO₂を示す) 、

(3) -(CH₂)_t - X' - (CH₂)_u - Y' - (CH₂)_v - (s1、s2およびs3は同一または異なつて0～2の整数を示す。但し、s1、s2およびs3の和は0～2である。X'およびs3はそれぞれNH₂、0、S、SOまたはSO₂を示す。但し、s2が0のとき、X'およびs3の少なくとも一つは好ましくはNH₂を示す。)などの誘導の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基など；あるいは、-CO-、-O-、-NR³-、-S-、-O-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³₂-、-S-、-S-、O₂NHC(NR³)₂-、-SO₂NHC(NH)NR³₂-、-CS-、-CR³₂-、(R³)₂C-、-C(=CR³₂)(R³)₂-、-C(=NR³₂)-、-CONR³₂-（ここで、R³はおよびR³₂はそれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C₁-アルキルまたはC₁-アルコキシ基を示す。）などの直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基が挙げられる。

25

25 C₁-アルキル（メチルなど）、ハログン原子（フルオロなど）、ヒドロキシカルボニル、アミノ、アミジノ、ジヒドロイミダゾリルで置換されていてもよいベンジル基のものが好ましい。

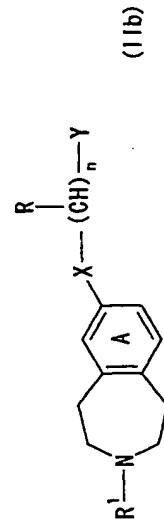
Yとして、特に、1-ベンジル-4-ヒペリジン基、4-ベンジル-1-ヒペリジニル基または4-ベンジル-1-ヒペラジニル基、1-アセチル-4-ヒペリジニル基が挙げられる。

143

Xとしては、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{3 b}-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$
 $-SO_2NR^{3 b}-$ 、 $-SO_2NHC(=NH)NR^{3 b}-$ 、 $-SO_2(R^{3 b})-$ 、 $-C(=C R^{3 b})-$ 、
 $(R^{3 b})(R^{3 b})-$ 、 $-C(=NR^{3 b})-$ 、 $-CONR^{3 b}-$ （こ
 こで、 $R^{3 b}$ ・および $R^{3 b}$ はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒド
 ロキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示
 す。）などがさらに好ましく、なかでも、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S
 O_2NR^{3 b}-$ 、 $-CR^{3 b}-$ （ $R^{3 b}$ ・ $-CONR^{3 b}-$ などが好
 ましく、とりわけ $-SO_2NR^{3 b}-$ 、 $-CONR^{3 b}-$ 、 $-CR^{3 b}-$
 $(R^{3 b})-$ などが好ましく用いられる。

Xで示される2個の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有
 していてもよく、かかる置換基としては、例えば、低級（ C_{1-6} ）アルキル
 （例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec
 -ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシ
 ルなど）、低級（ C_{3-7} ）シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチ
 ル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級
 (C_{2-7}) アルカルノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、低
 級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル、低級（ C_{1-6} ）アルコキシ、水酸基
 オキソなどが挙げられる。

式（1b）で表される化合物またはその塩のなかでも、式（11b）：



[式中、R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されてい
 てもよいアシル基を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を
 示し、Xは直鎖鎖分を構成する原子の数が1～4のスペーサーを示し、nは1～
 10の整数を示し、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基であつ
 25

144

て、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA環または
 A環の置換基と結合して環を形成してもよく、Yは置換されていてもよいア
 ミノ基または置換されたよい塗装樹脂基を示す。】で表される化合物
 またはその塩が好ましく用いられる。

式（1b）および（11b）で表される化合物またはその塩は、例えば以下に
 記載する合成法により製造することができます。また、特開平6-166676、
 特開平11-310532、EP-A-487071、EP-A-560235、
 WO98/46590、WO00/23437などに記載の方法またはそれに準
 拠した方法によっても製造できる。

式（1b）および（11b）で表される化合物およびその製造における各工程
 での化合物（原料化合物あるいは合成中間体）が遊離体の場合、常法に従つて塩
 にすることができる、また塩を形成している場合、常法に従つて遊離体あるいは塩
 の塩に変換することもできる。

また、式（1b）および（11b）で表される化合物および各原料化合物ある
 いは合成中間体は、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、
 またはそれらの混合物であってもよく、これらも本発明の式（1b）および（11
 b）で表される化合物および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例え
 ば、化合物（1b）はラセミ体であってもよく、ラセミ体から分割された光学異
 性体であってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従つて、単離、精
 製することができる。

光学異性体は自体公知の手段に単じて製造することができる。具体的には、光
 学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最終化合物のラセ
 ミ体を常法に従つて光学分割することにより、光学異性体を製造することができます。
 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラ
 ム法、ジアステレオマー法等を適用することができます。立体異性体、位置異性体
 回転異性体も自体公知の方法を適用することにより製造することができます。
 以下の各反応は溶液を用いたが、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行う
 ことができる。該溶液としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いるこ
 とができるものであれば何れのものでも用いことができ、例えば炭化水素系溶

145

媒(例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシン等)、アミド系溶媒(例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等)、ウレア系溶媒(例えば、1,3-ジメチル-2-エチルトリエチルトリアミド等)、スルホキシド系溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、 γ -ブタノール等)、ニトリル系溶媒(例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、ビリジン等の有機溶媒、または水等が用いられる。

5 溶媒の使用量は、化合物1ミリモルに対して通常約0.5mlないし約1.00ml、好ましくは約3mlないし約30mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃ないし約180℃程度であり、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間ないし約7.2時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気压ないし約100気圧程度の加压条件で行つてもよい。

10 以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば液相、液性変換、転浴、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

15 以下の説明において、「縮合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸力リウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムヒープトキシド等の無機塩基やビリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。

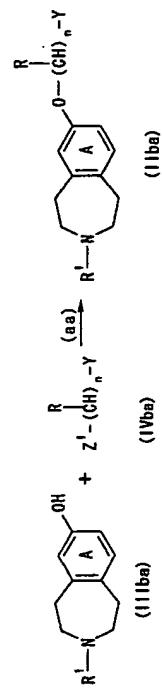
20 该塩基の使用量は、化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量ないし約5倍モル当量である。さらに本反応は、必要に応じて触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノビリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

25 化合物(11b)のうち、-X-が-O-である化合物(11ba)またはそのナトリウム、ヨウ化カリウム等)、あるいは4-ジメチルアミノビリジン等の存

146

の塊は、以下の反応式1-1により製造することができる。

反応式1-1



5

工程(a)において、式(11ba) [式中、各記号は上記と同意義を示す]で表される化合物(以下、化合物(11ba)と略称することもある)と式(IVba) [式中、Z¹は脱離基を、その他の記号は上記と同意義を示す]で表される化合物(以下、化合物(Vba)と略称することもある)の縮合反応により、化合物(11ba)を製造することができる。

Z¹で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例えばクロル、ブロム、ヨード等)、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、C₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基(例えばベンゼンスルホニルオキシ、D₉トルエンスルホニルオキシ等)等が用いられる。特に、例えはハロゲン原子(例えば、プロム、ヨード等)等が好ましく用いられる。

化合物(11ba)と化合物(IVba)の縮合反応は、溶媒としては、例えはエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒が好ましく用いられる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃ないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間ないし約3当量が好ましい。さらには約1時間ないし約2.4時間である。塩基としては、例えは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。該塩基の使用量としては、化合物(IVba)に対して、約1.当量ないし約3当量が好ましい。さらに、必要に応じて化合物(IVba)に対して触媒量のヨウ化化合物(例えはヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)、あるいは4-ジメチルアミノビリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

25

147

在下に本反応を促進させてもよい。具体的には、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行なうことができる。該塩基の使用量としては、化合物(IIVa)に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。

化合物(IIVa)は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

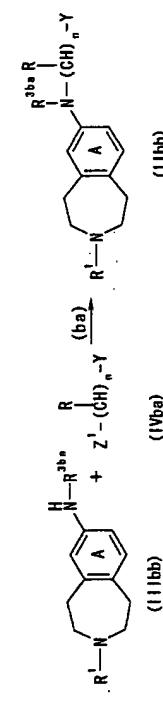
また、工程(a)の原料化合物(IIIBa)またはその塩は、例えば、WO 00

0 / 2 3 4 3 7に記載の方法に準じて製造することができる。

化合物(IIIB)のうち、-X-が-NR³-である化合物(IIBb)

またはその塩は、以下の反応式2-1により製造することができる。

反応式2-1



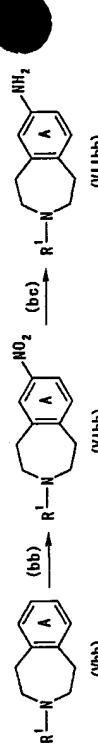
10 工程(bb)において化合物(Vbb)をニトロ化することにより、化合物(VIib)を製造することができる。

本反応は、適当なニトロ化試薬（例えば、硝酸、硝酸-硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等）を用いて、公知の方法（例えば、シンセシス(Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトログループス (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p. 1-48 Wiley (1970) 等に記載の方法）あるいはそれに準じた方法で行なうことができる。化合物(Vbb)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) , 35, 3023 (1977), ブリティッシュ オブ ザ ケミカル ソサイティ オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) , 56, 2300 (1983)、インディアン ジャーナル オブ ケミス

148

物（以下、化合物(Vbb)と略称することもある）の還元反応、および工程(bd)：式(VIib) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物（以下、化合物(VIib)と略称することもある）と式(IXbb) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物（以下、化合物(VIib)と略称することもある）の縮合反応を、順次行なうことにより、化合物(IIibb)を製造することができる。

反応式2-2



15 工程(bb)において化合物(Vbb)をニトロ化することにより、化合物(VIib)を製造することができる。

本反応は、適当なニトロ化試薬（例えば、硝酸、硝酸-硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等）を用いて、公知の方法（例えば、シンセシス(Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトログループス (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p. 1-48 Wiley (1970) 等に記載の方法）あるいはそれに準じた方法で行なうことができる。化合物(Vbb)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 54, 5574 (1989), テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) , 35, 3023 (1977), ブリティッシュ オブ ザ ケミカル ソサイティ オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) , 56, 2300 (1983)、インディアン ジャーナル オブ ケミス

20 また、工程(ba)の原料化合物(IIIBb)またはその塩は、以下の反応式2-2により製造することができます。すなわち、

工程(bb)：式(Vbb) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物（以下、化合物(Vbb)と略称することもある）のニトロ化反応、

工程(bc)：式(Vbb) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合

トリ一 (Indian. J. Chem.) , 2, 211 (1963).
 ブケミストリー (Indian. J. Chem.) , 14, 11.
 ザケミカルソサイエティー オブ ジ
 43, 1824 (1970) ケミカル フアマシュー
 Pharm. Bull.) , 20, 1328 (1972)、ケミナ
 イン (Chem. Pharm. Bull.) , 27, 1982 (1979).
 (Helv. Chem. Acta) , 46, 1696 (1963)
 (1979) , U.S. 3,682,962, U.S. 3,911,120
 1,465,805, ジャーナル オブ ケミカル
 1381(1949), カナディアン ジャーナル オ
 Chem.) , 42, 2904(1964), ジャーナル オ
 Org. Chem.) , 28, 3058(1963), ジャーナル
 サイエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 76, 1515
 4061(1966), 特開昭49-41539等に記載。
 に從つて製造することができる。

工程 (bc) において、化合物 (VIIb) の還元反応により、化合物 (VIIbb) を製造することができる。

本反応は、適当な還元反応（例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中アス等の金属をもついた還元反応等）を用いて行うことができる。具体的には、公知の方法、例えば、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis) Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 465 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン チミカル ササイエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 66, 1781 (1944) に記載された方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程 (bd) において、化合物 (VIIb) と、化合物 (IXbb) の縮合反応により化合物 (IIIbb) を製造することができる。

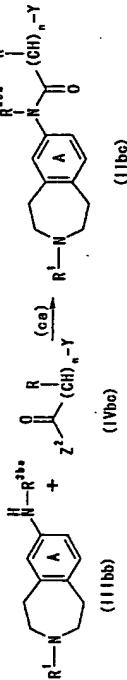
化合物 (VIIbb) と化合物 (IXbb) の縮合反応は、例えば化合物 (IIIba) と化合物 (IVba) の縮合反応と同様に行うことができる。

さらには、化合物 (IIIb) は、化合物 (VIIbb) を原料として用いて、例えば

工程 (ca) において、化合物 (IIlb) と式 (IVbc) [式中、 Z^2 は脱離基を、 Z^1 の他の配号は上記と同意義を示す] で表される化合物 (以下、化合物 (IVbc) と略称することもある) のアミド化反応により、化合物 (IIbc) を製造することができる。

Z^2 で示される脱離基としては、例えばハログン原子 (例えばクロル、ブロム、ヨード)、C₁-6 アルキルオキシ基 (例えば、メトキシン、エトキシン、ベンジルオキシ)、C₆-10 アリールオキシ基 (例えばフェノキシ、ドーニトロフェノキシ)、ヒドロキシル基等が用いられる。特に、例えばハログン原子 (例えば、クロル等)、ヒドロキシル基等が好ましく用いられる。

化合物 (IIlb) と化合物 (IVbc) のアミド化反応は、適當な縮合剤や塩基を用いても行うことができる。例えば、 Z^2 がヒドロキシル基の場合、適當な縮合剤、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤、特に、ジシクロヘキシルカルボペプチドジカルボペプチド (2-(2-ジシクロヘキシルカルボペプチド)-1-エチル尿素) (2-(2-ジシクロヘキシルカルボペプチド)-1-エチル尿素) や



トリー (Indian. J. Chem.) , 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル (Chem. Pharm. Bull.) , 20, 1328 (1972)、ケミカル ファマシューティカル ブレイン (Chem. Pharm. Bull.) , 27, 1982 (1979)、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta) , 46, 1696 (1963)、シンセシス (Synthesis) , 541 (1979)、U.S. 3,682,962, U.S. 3,911,126, Ger. Offen. 2,314,392, Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.) , 1381 (1949), カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.) , 42, 2904 (1964), ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 28, 3058 (1963), ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 76, 3194 (1954), 87, 1397 (1965), 88, 4051 (1966), 特開昭 49-41539 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

工程 (bc) において、化合物 (VIIb) の還元反応により、化合物 (VIib) を製造することができる。

本反応は、適当な還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属をもついた還元反応等) を用いて行うことができる。具体的には、公知の方法、例えば、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 465 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 66, 1781 (1944) に記載された方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程 (bd) において、化合物 (VIib) と、化合物 (IXb) の縮合反応により、化合物 (VIIba) を製造することができる。

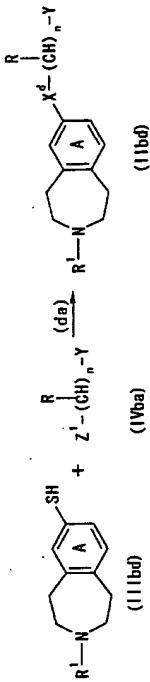
さらに、化合物 (IIIb) は、化合物 (VIib) を原料として用いて、例えば化合物 (IIIba) と化合物 (VIIba) の縮合反応と同様に行うことができる。

151

ポジイミド等のカルボン酸イミド類、ジフェニルホスホリアルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類、1-1'カルボニルビス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等をして、本アミド化反応を行うことができる。該結合剤の使用量は、化合物(IIIdb)1ミリモルに対して通常約1当量ないし約1当量、好ましくは約1当量ないし約1.5当量である。

また、例えば、Z^dがハロゲン原子の場合、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて、反応を行うのが好ましい。該塩基の使用量は、化合物(IIIdb)に対して通常約1当量ないし約1.0当量、好ましくは約1当量ないし約2当量である。

化合物(IIb)のうち、-X^d-が-S-、-SO₂-または-SO₂-である化合物(IIIdb)またはその塩は、以下の反応式4-1により製造することができる。反応式4-1



工程(da)において、化合物(IIIdb)と化合物(IVba)の縮合反応を行い、必要に応じて、引き続き酸化反応を行うことによって、化合物(IIId)を製造することができる。【式中、X^dは-S-、-SO₂-または-SO₂-を、その他】の記号は上記と同意義を示す】

化合物(IIIdb)と化合物(IVba)の縮合反応は、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行なうことができる。該塩基の使用量としては、化合物(IVba)に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。

X^dが-S-である化合物(IIId)は、必要に応じて酸化反応を行うことによ

る。

152

酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。特に好ましくは、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が用いられる。該酸化剤の使用量は、SのSO₂への酸化の場合、化合物(IIId)に対して、約1当量ないし約1.1当量が特に好ましい。また、SのSO₂への酸化の場合、化合物(IVbd)に対して、約2当量ないし2.5当量が特に好ましい。本反応の溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等が好ましい。

工程(da)の原料化合物(IIIdb)またはその塩は、以下の反応式4-2により製造することができる。すなわち、

工程(db)：化合物(Vhb)のクロロスルホニル化反応、および
工程(de)：式(VId)【式中、各記号は上記と同意義を示す。】で表される化合物(以下、化合物(VIbd)と略称するところもある)の還元反応によって、化合物(IIIdb)を製造することができる。

工程(db)において、化合物(Vhb)のクロロスルホニル化反応、および
工程(de)：式(VId)【式中、各記号は上記と同意義を示す。】で表される化合物(IIIdb)を製造することができる。

工程(db)において、化合物(Vhb)をクロロスルホニル化することで化合物(VIdb)を製造することができる。
本クロロスルホニル化反応としては、例えばクロロスルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銀等を用いることができる。特にクロロスルホン酸等が好ましい。該クロロスルホニル化試薬の使用量としては、約1当量ないし大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行なうことができる。溶媒を用いて行なう場合には、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、二氯化炭素等が好ましい。無溶媒での反応が特に好ましい。反応温度としては、約-20℃ないし約100℃が好ましい。

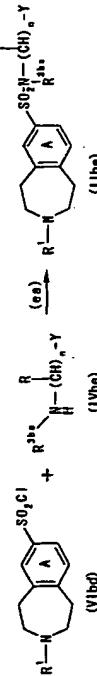
また、クロロスルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されると、例

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

えは、A原が無置換の場合、7位が主にクロロスルホニル化される。しかし、6位がクロロスルホニル化された化合物も生成、分離することができる。

工程 (dc) において、化合物 (VIbd) を還元することで化合物 (IIId) を製造することができる。

本還元反応では、適当な還元条件、例えば並始一酢酸、スズ—塩酸等金属と酸の組み合わせ、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、あるいは水素化チケムアルミニウム等金属水素化物等により行うことができる。特に好ましくは、亜鉛—酢

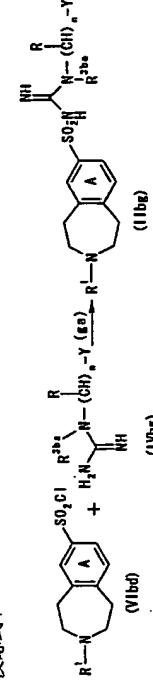


工程 (ea)において、化合物 (Vibd) と式中、各記号は上記と同様を示す]で表される化合物(以下、化合物 (IVbe) と略称することもある)の組合反応によって、化合物 (IIbe) を製造することができる。
 化合物 (Vibd) と化合物 (IVbe) の組合反応は、例えば化合物 (IIIbb) と化合物 (IVbc) のアミド化反応と同様に行なうことができる。

(IIbf) またはその塩は、以下の反応式6により製造することができる。
反応式6

卷之八

1



工程 (fa)において、化合物 (VbI) に、アルカリ金属イソシアニ酸塩 (MO₂CN ; ここでMはアルカリ金属を示す) を作用させた後、化合物 (IVbE) を反応させることによって、化合物 (IIbf) を製造することができる。本反応は、例えば欧洲特許 (EP-7 59 431)、特開平7-118267等に記載またはそれに準じた方法で製造することができる。

化合物 (Vibd) とアルカリ金属イソシアニ酸塩の反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。用いられる塩基としては、特にビリジン、トリエチルアミン等が好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (Vibd) に対して、約 1 当量ないし約 5 当量が好ましい。反応溶媒としては、特にアセトニトリル等が好ましく用いられる。アルカリ金属としては、例えば、カリウム等が好ましく用いられる。

化合物(1Ibg)またはその塩は、以下の反応式7により製造することができる。

工程 (ga)において、化合物 (Vibd) と式 (IVbg) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物（以下、化合物 (IVbg) と略称することもある）の総合反応によって、化合物 (II^b) を生成することができる。

化合物(VIbd)と化合物(VIbg)の縮合反応は、例えば化合物(IIIBb)と化合物(VIbd)によつて、化合物(IIIBg)を生成するこことがある。

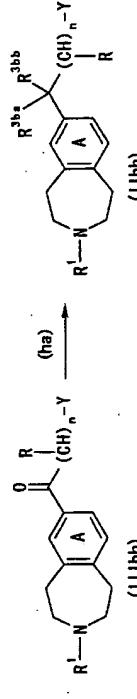
化合物 (Vb_c) のミドリ皮心と同様に行うことができる。

155

法により、製造することができる。例えば、化合物 (IVe) に S-メチルイソチオウレアを作用させることで、ジアミドオブジオーガニックケミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924 (1948) に記載の方法等)、シアナミドを作用させることで、アルキルカルボニル (Alkyl Carbonyl) と呼ばれる方法 (例えば、ヘルベチカヒミカクラ (Helv. Chem. Acta), 29, 324 (1946) に記載の方法等)、および 1, 3-ビス (t-ブトキシカルボニル) -2-メチル-2-チオソイドウレア (1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea) を作用させることで、テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.), 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナルオブオーガニックケミストリー (J. Org. Chem.), 52, 1700-1703 (1987) に記載の方法等) によって化合物 (IVe) を製造することができる。

化合物 (IIb) のうち、-X-が-CR³ (R³ =) である化合物 (IIbh) またはその類は、以下の反応式 8 により製造することができる。

反応式 8



15

工程 (ha)において、式 (IIbh) [式中、各配号は上記と同意義を示す。] で表される化合物 (IIbh) と略称することもある) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (IIbh) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に使用される試薬としては、例えは、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシリラン等の還元剤、例えはジメチルシリルトリフルオロメチル化水素等の求核反応剤等が用いられる。

具体的には、カルボニル基の-C(=O)OH へへの変換は、例えは水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシリラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件下 (例えは、トリエチルシリラン-トリフルオ

ロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム、亜鉛-酢酸等の組み合わせ等)、行うことができる。

本反応は、例えは、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドリドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビュー (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンダベンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、カルボニル基の-CR³ (R³ =) (ここでR³ = C₁-C₆アルキル基を示す。) への変換は、例えはアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬を用いて、例えはグリニヤール リアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンセンズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッド (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、その他の、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 875-981 等に記載あるいはそれに準じた方法等で、カルボニル基の変換を行うことができる。

化合物 (IIbh) は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えは特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケ

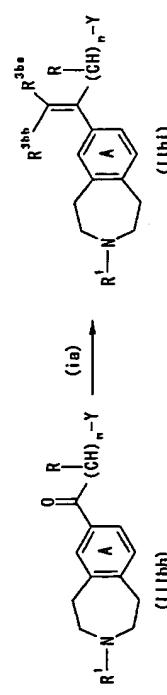
156

157

ミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-$ が $-C$ ($=CR^3\cdots$) または $(R^3\cdots)$ である化合物 (IIbi) またはその塩は、以下の反応式 9により製造することができる。

反応式 9



工程 (Ia) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (IIbj) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。酸置換基としては、 C_1 - アルキル基等が用いられる。

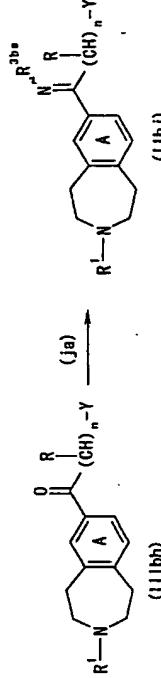
本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed., Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンバウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. 1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-$ が $-CS-$ である化合物 (IIbk) またはその塩は、以下の反応式 11により製造することができる。

反応式 11

工程 (Ia) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、(IIbk) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、

158



工程 (Ja) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (IIbj) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。

酸置換基としては、 C_1 - アルキル基等が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed., Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンバウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. 1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-$ が $-CS-$ である化合物 (IIbk) またはその塩は、以下の反応式 11により製造することができる。

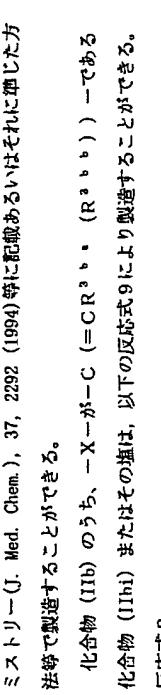
反応式 11

工程 (Ja) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、(IIbk) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、

カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、

159

反応式 10



工程 (Ja) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (IIbj) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。

酸置換基としては、 C_1 - アルキル基等が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed., Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンバウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. 1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-$ が $-CS-$ である化合物 (IIbk) またはその塩は、以下の反応式 11により製造することができる。

反応式 11

工程 (Ja) において、化合物 (IIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、(IIbk) を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、

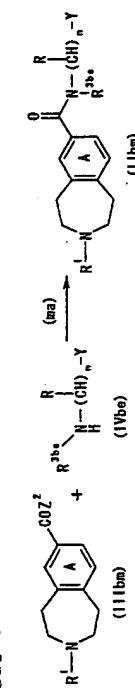
159

ローンン(Lawesson)試薬、五硫化二リン、硫化水素-塩酸等の一般的な硫化試薬が挙げられる。

本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 643 (1991)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) , 106, 934 (1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-$ が $-CONR^3$ 。 \bullet 一である化合物 (IIbm) またはその塩は、以下の反応式1-2-1により製造することができる。

反応式1-2-1



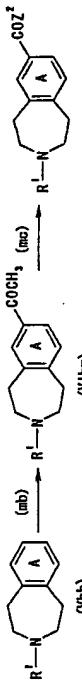
工程 (ma) において、式 (IIIbm) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物(以下、化合物 (IIIbm) と略称することもある)と化合物 (IVbe) の縮合反応によって、化合物 (IIbm) を製造することができる。

化合物 (IIbm) と化合物 (IVbe) の反応は、例えば化合物 (IIIbm) と化合物 (IVbc) のアミド化反応と同様に行うことができる。

また、工程 (ma) の原料化合物 (IIIbm) は、以下の反応式1-2-2により製造することができます。すなわち、工程 (mb) : 化合物 (Vb) のアセチル化反応、および工程 (mc) : 式 (Vlb) [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物(以下、化合物 (Vlbm) と略称することもある)の酸化反応および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (IIIbm) を製造することができます。

反応式1-2-2

160



工程 (mb) において、化合物 (Vlb) をアセチル化することにより、化合物 (Vlbm) を製造することができます。

本反応は、一般的なフリーデルーカラフツ(Friedel-Crafts)反応の条件によつて行うことができる。アセチル化の試薬としては、塩化アセチルや無水酢酸等が用いられる。具体的には、例えば特開平5-140149、特開平6-2068

75、ジャーナル オブ メディナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

工程 (mc) において、化合物 (Vlbm) を酸化することにより、化合物 (IIIbm)、特に Z^2 がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。本反応に用いられる酸化剤としては、例えば、次亜塩素酸、次亜臭素酸、あるいは適当な塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の共存下でのハロゲン单体(例えば、臭素、ヨウ素等)等が挙げられる。本反応は具体的には、例えばオーガニック シンセシス(Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 66, 884 (1944)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、必要に応じて、 Z^2 がヒドロキシル基である化合物 (IIIbm) のヒドロキシル基を官能基変換することにより、 Z^2 がハロゲン原子(例えばクロル、ブロム、ヨード)、 C_{1-6} アルキルオキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ等)、または C_{6-11} アリールオキシ基(例えばフェノキシ、ペニトロフェノキシ等)である化合物 (IIIbm) に変換することができる。

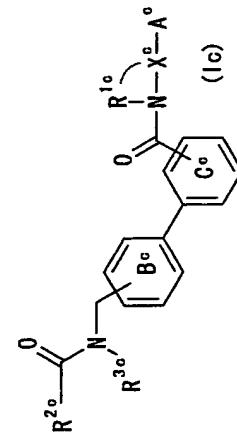
官能基変換の方法は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー(Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスクォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

25

pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスクォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-1b)は、公知の分離精製手段、例えば纖維、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、甲結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、本発明のスクリーニング法またはスクリーニングキットで得られるG P R 1.4 (SENR) アンタゴニストとして有用な化合物としては、例えば式(I-c)：



〔式中、R¹°は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、X°は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹。およびX°は結合して環を形成していてもよく、A°は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R²°は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R²。は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B°環およびC°環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環であることを示し、かかる置換基(式(I-c)において明示された置換基以外の置換基)としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、二トロ基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基、式R²°-Y°-で表される基(式中、Y°は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、S(O)、S(O)₂など)を、R²°は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化または

上記式(I-c)中、B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」とは、式(I-c)において明示された置換基以外の置換基をさらに有していてもよいベンゼン環であることを示し、かかる置換基(式(I-c)において明示された置換基以外の置換基)としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、二トロ基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基、式R²°-Y°-で表される基(式中、Y°は酸素

原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、S(O)、S(O)₂など)を、R²°は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化または

はアミド化されていてもよいカルボキシル基などが用いられる。
B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」およびR²°。で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～C₁₀アルキル、好ましくは低級(C₁～C₆)アルキルなどが挙げられる)；

(2) シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキサル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃～C₈シクロアルキルなどが挙げられる)；また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鍵を介して架橋し、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鍵を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素環基を形成していてもよい；

(3) アルケニル(例えば、ビニル、アリル(alllyl)、クロデル、2-ヘンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C₂～C₆)アルケニルなどが挙げられる)；

(4) シクロアルケニル(例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～8のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) アルキニル(例えば、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ヘンテニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、

好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルキニルなどが挙げられる) ;
 (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_{6 - 14}$ アリール、好ましくは $C_{6 - 10}$ アリール、さらには好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;
 (7) アラルキル (例えば、1～3個の $C_{6 - 14}$ アリールを有する $C_{1 - 6}$ アルキル、好ましくは、フェニル- $C_{1 - 4}$ アルキル (例、ベンジル、フェニチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの $C_{1 - 4}$ アルキルがさらには好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

酸炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、
 10 ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、オキソ、水酸基、置換されていてもよいオール基 (例、オール、 $C_{1 - 4}$ アルキルオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1 - 4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1 - 4}$ アルキルアミノ)、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、フェニル-低級 ($C_{1 - 4}$ アルキル、 $C_{3 - 7}$ シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1 - 4}$ アルコキシカルボニル、低級 ($C_{7 - 10}$) アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1 - 4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1 - 4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハログン原子または $C_{1 - 4}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{1 - 4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハログン原子または $C_{1 - 4}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{1 - 4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1 - 4}$ アルケンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_{2 - 4}$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1 - 4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_{1 - 4}$ アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1
 20 ～3個が好ましい。

B^aまたはC^bで示される「さらには置換されていてもよいベンゼン環」におけるベゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい
 25 「ベンゼン環」およびR^c。で示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい
 「ベンゼン環」 (単環式芳香族複素環 (单環式芳香族複素環および單環式非芳香族複素環) および5～8員の環状炭化水素 ($C_{6 - 8}$ シクロアルカン、 $C_{6 - 8}$ シクロアルケン、 $C_{9 - 10}$ シクロアルケンなど) の5～8員 (好ましくは5～6員) の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香

族炭化水素；など）から選ばれる2～3個（好ましくは、2個）の環が縮合して形成する縮合環から水素原子1個を除いて形成される基などであつてもよく、これらの縮合環は飽和の縮合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れであつてもよい。

5 かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なる2個の複素環（好ましくは、1個の複素環と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異なる2個の芳香族複素環）が組合した環；1個の複素環と1個の同素環（好ましくは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環；などが挙げられ、このような縮合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリンなどが挙げられる。

B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR°。で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

15 B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

20 B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、後に記載するA°で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」（上記したB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいベンゼン環」）における「複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様な基と同様な基など）、「置換されていてもよいベンゼン環」（上記よい炭化水素基）と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（上記

したB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）および「置換されていてもよいアシル基」（後に記載するB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアルキル〔例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C₁～4アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ペペラジン、セルホリン、オモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル低級（C₁～4）アルキル、C₃～7シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C₁～4アルコキシカルボニル、低級（C₁～10）アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C₁～4アルキレンジオキシ（例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-、C₁～4ホルミル、C₂～4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁～4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、C₁～4アルキルスルfonyl（例、メタンスルfonyl、エタンスルfonylなど）などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～10アルキル、好ましくは低級（C₁～6）アルキルなどを】を1～2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

また、BまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロビロール、ビペラジン、モルホリン、チモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していく。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハログン化されていてもよいC₁～4アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチル、ハロゲン化されていてもよいC₁～4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C₂～4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁～4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

BまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」（上記したB^aまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」（上記したB^aまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（上記したB^aまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

- (1) 水素、
- (2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキル

シルなどのC₁～4アルキル、好ましくは低級（C₁～₆）アルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプタシルなどのC₃～7シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ベンゼニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（C₂～₆）アルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよい5～6員の單環の芳香族基（例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタシカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタノスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した

(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルキル、(6) 置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ基が有していてもよいアシル基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C₁～4アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ピベリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C₁～4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキル

シルなどのC₁～4アルキルカルバモイルなど））が挙げられる）；

シルなどのC₁～4アルキル、好ましくは低級（C₁～₆）アルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプタシルなどのC₃～7シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ベンゼニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（C₂～₆）アルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよい5～6員の單環の芳香族基（例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタシカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタノスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した

(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルキル、(6) 置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ基が有していてもよいアシル基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C₁～4アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ピベリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C₁～4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキル

シルなどのC₁～4アルキルカルバモイルなど））が挙げられる）；

169

カルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、6 ホルミル、C₂ - 4 アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁ - 4 アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁ - 4 アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

B^aまたはC^aで示される「さらにな置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したB^aまたはC^aで示される「さらにな置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)などがカルボキシル基に結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

(1) 水素、
 (2) 置換されていてもよいアルキル(例えは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ペプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁ - 10 アルキル、好ましくは低級(C₁ - 6)アルキルなどが挙げられる)；
 (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃ - 7 シクロアルキルなどが挙げられる)；
 (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えは、アリル(allyl)、クロチル、2-ペニテニル、3-ヘキセニルなどが挙げられる)；
 (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えは、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセンニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる)；

170

チルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；
 (6) 置換されていてもよいアリール(例えは、フェニル、ナフチルなど)などがカルボキシ基に結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級(C₁ - 6)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁ - 4 アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁ - 4 アルキルアミノ、ジC₁ - 4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モノホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、カルボセオイル、モノC₁ - 4 アルカルバモイル、ジC₁ - 4 アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシ(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂ - 4 アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁ - 4 アルキルスルホニル(例、メタノスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁ - 4 アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

B^bまたはC^bで示される「さらにな置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいカ

ルボキシル基」としては、
 (1) 水酸基；

(2) 「置換されていてもよいアミノ基」（上記したBまたはC^aで示される「さらにならに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環）が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど；などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

BまたはC^aで示される「さらにならに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよいアミノ基は、1～4個（好みしくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していくてもよい。また、BまたはC^aで示される「さらにならに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級（C₁～₆）アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（C₁～₆）アルキレンオキシ（例、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-O-、-O-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-など）、低級（C₁～₆）アルキレンジオキシ（例、-O-CH₂-O-、-O-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-など）、低級（C₂～₆）アルケニレン（例、-CH=CH₂、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-、-CH=CH-など）などを形成していくてもよい；さらに、該シクロアルケニルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ【2.2.1】ヘプチル、ビシクロ【2.2.2】オクチル、ビシクロ【3.2.1】オクチル、ビシクロ【3.2.2】ノニルなど（好みしくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキサノンなど、さらに好みしくは、ビシクロ【2.2.1】ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素環基を形成していくよ

い；

（3）アルケニル（例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ベンチニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好みしくは低級（C₂～₆）アルケニルなどが挙げられる）；

（4）シクロアルケニル（例えば、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペントニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどの炭素数3～8のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

（5）アルキニル（例えば、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好みしくは低級（C₂～₆）アルキニルなどが挙げられる）；

（6）アリール（例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆～₁₄アリール、好み

い。

上記式（Ic）中、R¹～、R²～およびR³～で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、よい炭化水素基としたものなどが挙げられる。

(1) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～₁₀アルキル、好みしくは低級（C₁～₆）アルキルなどが挙げられる）；

(2) シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃～₈シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) シクロアリール（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃～₈シクロアリールなどが挙げられる）；

(4) シクロアリル基（例、シクロヘキサメチル基）と結合し、インダン（例、インダン-1-エイル、インダン-2-エイルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-エイル、テトラヒドロナフタレン-6-エイルなど）など（好みしくは、インダンなど）を形成していくてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ【2.2.1】ヘプチル、ビシクロ【2.2.2】オクチル、ビシクロ【3.2.1】オクチル、ビシクロ【3.2.2】ノニルなど（好みしくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキサノンなど、さらに好みしくは、ビシクロ【2.2.1】ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素環基を形成していくよ

い；

(5) アルケニル（例、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ベンチニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好みしくは低級（C₂～₆）アルケニルなどが挙げられる）；

(6) シクロアルケニル（例、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペントニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどの炭素数3～8のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(7) アルキニル（例、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好みしくは低級（C₂～₆）アルキニルなどが挙げられる）；

(8) アリール（例、フェニル、ナフチルなどのC₆～₁₄アリール、好み

しくはC₆-10アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アルキル(例えば、1～3個のC₆-10アリールを有するC₁-6アルキル、好ましくは、フェニル-C₁-4アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる) ;

(8) 式-X^a···-G^b-(CH_n)_m-J^c

[式中、X^a···はC₁-4アルキレン基またはC₃-4アルケニレン基を示し、G^bは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、J^cは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基または

(9) 式-X^a···-L^b-(CH_n)_m-W^c

[式中、X^a···は結合手、C₁-4アルキレン基を示し、L^bは、(a)結合手、(b)置換されていてもよい芳香環基、(c)-O-、(d)-S-、(e)-CO-NH-または(f)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、W^cはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイルまたは水酸基を示す]で表される基;などが挙げられる。上記式中、J^cおよびL^bで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが挙げられる。

J^cおよびL^bで示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、ナフチルなどのC₆-14アリール、好ましくはC₆-10アリール、さらには好ましくはフェニルなどが挙げられる。

J^cおよびL^bで示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、R^bで示された「置換されていてもよい複素環基」における「置換されていてもよい芳香族複素環基」と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、置換基を有していてもよい5～6員の芳香族單環式複素環基が好ましく、ここで、5～6員の芳香族单環式複素環基としては、例えばフラン、チオフラン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ビ

リダン、ビリミジン、ピラジン、トリアジンなどが挙げられる。J^cおよびL^bで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されてもよいチオール基(例、チオール、C₁-4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-4アルキルアミノ、ジC₁-4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ビペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど)、フェニル-低級

(C₁-4)アルキル、C₃-4シクロアルキル、エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁-4アルコキシカルボニル、低級(C₁-10)アルキルオキシカルボニル、カルボモイル、モノC₁-4アルキルカルバモイル、ジC₁-4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁-4アルコキシで置換されていてもよいC₁-4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁-4アルコキシで置換されていてもよいC₁-4アルコロエトキシン(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシンなど)、C₁-4アルキシンジオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など)、水溶基、C₂-4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁-4アルキルスルフィニル(例、メタシスルフィニル、エタンスルフィニルなど)、置換されていてもよいスルフアモイル基(例、スルフアモイル、モノC₁-4アルキルスルフアモイル、ジC₁-4アルキルスルフアモイルなど)、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R¹、R²およびR³で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、オキソ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁-4ア

175

ルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ビロリジニル、2-オキソ-1-ペペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど)、フエニル-低級(C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} カルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、カルボキシカルボニル、低級(C_{7-10})アルキルカルボニル、カルボモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルボモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルボモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルボモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル、低級(C_{7-10})アルキルカルボニル、カルボモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メキシ、エトキシ、トリフルオロエトキシなど)、モノ C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{2-4} アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 CH_2-O- など)、 C_{1-4} アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 CH_2-O- など)、 C_{1-4} アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、モノ C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフニル(例、メタансルフニル、エタンスルフニルなど)、置換されていてもよいスルフアモイル基(例、スルフアモイル、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チオアゾール、チオフェン、ピロール、オキサゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、テトラゾール、ビリジン、ビリミジン、ビラジン、トリアゾン等)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^{1-c}、R^{2-c}およびR^{3-c}。示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₄アリール、好ましくはC₆₋₁₀アリール、さらには好ましくはフェニルなどが挙げられる。

該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、モルホリン、チ

176

オモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、フエニル-低級(C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} カルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルボモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルボモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $O-$ など)、 C_{2-4} アルカルノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフニル(例、メタансルフニル、エタンスルフニルなど)、置換されていてもよいスルフアモイル基(例、スルフアモイル、モノ C_{1-4} アルキルスルフアモイル、ジ C_{1-4} アルキルスルフアモイルなど)、5～6員の芳香族单環式複素環(例えばフラン、チオフラン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イミダゾール、チオフェン、ピロール、オキサゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チオアゾール、チオフェン、ピロール、オキサゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、テトラゾール、ビリジン、ビリミジン、ビラジン、トリアゾン等)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^{1-d}、R^{2-d}およびR^{3-d}。示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

上記式(Ic)中、R^{2-d}で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」の置換基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基、複素環基、アシリ基などが好ましい。該「アミノ基」が置換されてい

る場合の置換基の数は、1ないし2個である。
該R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素基としては、例えば、

- (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる)；
- (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃～C₉のシクロアルキルなどが挙げられる)；また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など (好ましくは、インダンなどを形成していくともよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋式炭化水素環基を形成していくよい)；
- (3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ベンゼニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級 (C₂～6)) アルケニルなどが挙げられる)；
- (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロベンテンイル、2-シクロヘキセニル、2-シクロベンテンイルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～8のシクロアルケニルなどが挙げられる)；
- (5) アルキニル (例えば、エチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル、1-ブチニル、2-ベンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好ましくは低級 (C₂～6)) アルキニルなどが挙げられる)；
- (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆～C₁₄アリール、好ましくは低級 (C₂～6)) アルケニレン基を示し、G¹は結合手、-O-、-S-、-OO-または-C=O-、

しくはC₆～C₁₄アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる)；

(7) アルキル (例えば、1～3個のC₁～4アリールを有するC₁～4アルキル、好ましくは、フェニル-C₁～4アルキル (例、ベンジル、フェニル、など) などが挙げられる)；などが挙げられる。

該R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての複素環基としては、例えば、上記したB¹またはC¹で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環 (好ましくしての「置換されていてもよい複素環基」およびR²) で示される「置換されていてもよい複素環基」およびR²で示される「置換されたいてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが挙げられる。

- 5 5該R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシリ基としては、例えば、(1) 水素または炭化水素基 (上記したR²) で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシリ基 (好ましくはスルホニル基に結合したもの、(2) 複素環基 (上記したR²) で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての複素環基と同様の差など) が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、などが好ましい。
- 10 10該R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシリ基 (好ましくはスルホニル基に結合したもの、(2) 複素環基 (上記したR²) で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての複素環基と同様の差など) が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、などが好ましい。
- 15 15該R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよいアシリ基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシリ基」の置換基としては、例えば、上記したB¹またはC¹で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環 (好ましくしての「置換されていてもよい炭化水素基」およびR²) で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基と同様のものなどが挙げられる。該置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 20 20上記式 (Ic) 中、R¹としては、水素原子または置換されていてもよいC₁～6アルキルが好ましく、水素原子またはC₁～4アルキルがさらに好ましく、とりわけ、水素原子が好ましく用いられる。
- 25 25上記式 (Ic) 中、R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、式-X^a～-O-(CH₂)_n- (式中、X^aはC₁～4アルキレン基またはC₂～4アルケニレン基を示し、G¹は結合手、-O-、-S-、-OO-または-NH-CO-

179

を示し、nは0～3の整数を示し、J^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基または式-X^a...-L^a-(CH₂)_n-W^a [式中、X^a...は結合手、C₁...4アルキレン基を示し、J^bは、(a)結合手、(b)置換されていてもよい芳香環基、(c)-O-、(d)-S-、(e)-CO-NH-または(f)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、W^aはアミノ基、グアニノ基、スルファモイル基、カルボモイル基または水酸基を示す]で表される基が好ましく、J^aおよびJ^bで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員の芳香族環式複素環基などが好ましい。

上記式(Ic)中、R³。で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、置換されていてもよいC₁...6アルキルが好ましく、なかでも、式-(CH₂)_p-T^a [式中、pは1～6の整数を示し、T^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基が好ましい。

ここで、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」としては、上記したJ^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」と同様な基が挙げられるが、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、フェニル基が好ましく、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい置換基としては、水酸基、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、モノC₁...4アルキルスルファモイル、ジC₁...4アルキルスルファモイルなど)などが好ましい。

また、上記式(Ic)中、R¹。およびX^aが結合して環を形成する場合における「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式:



[式中、A^cは置換されていてもよい窒素原子を示し、F^a環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表されるものが好ましい。

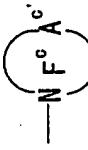
かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を2個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

180

種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含んでいてもよい3～8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、ビロリジン、ビロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアシン、チアジン、チアジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、アゼビンなどの3～8員(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環(脂肪族環)などが挙げられる。

また、該「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB^aまたはC^aで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

さらにも、上記式(Ic)中、R¹。はA^cで示される「置換されていてもよいアミノ基」と結合して環を形成していてもよく、かかる「環」としては、少なくとも2個の窒素原子を含有する複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式:



[式中、A^cは置換されていてもよい窒素原子を示す]で表されるものが好ましい。

上記式中、A^cで示される「置換されていてもよい窒素原子」における「窒素原子」が有していてもよい置換基としては、後に記載する八で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を2個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

25

を示し、nは0～3の整数を示し、J^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]

で表される基または式-X^a...-L^a-(CH₂)_n-W^a [式中、X^a...は結合手、C₁...4アルキレン基を示し、J^bは、(a)結合手、(b)置換されていてもよい芳香環基、(c)-O-、(d)-S-、(e)-CO-NH-または(f)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、W^aはアミノ基、グアニノ基、スルファモイル基、カルボモイル基または水酸基を示す]で表される基が好ましく、J^aおよびJ^bで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員の芳香族環式複素環基などが好ましい。

上記式(Ic)中、R³。で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、置換されていてもよいC₁...6アルキルが好ましく、なかでも、式-(CH₂)_p-T^a [式中、pは1～6の整数を示し、T^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基が好ましい。

ここで、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」としては、上記したJ^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」と同様な基が挙げられるが、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、フェニル基が好ましく、T^aで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい置換基としては、水酸基、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、モノC₁...4アルキルスルファモイル、ジC₁...4アルキルスルファモイルなど)などが好ましい。

また、上記式(Ic)中、R¹。およびX^aが結合して環を形成する場合における「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式:



[式中、D^c環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表されるものが好ましい。

かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

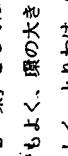
15

を示し、pは1～6の整数を示し、T^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]

10

で表される基が好ましく、T^aで示される置換基としては、水酸基、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、モノC₁...4アルキルスルファモイル、ジC₁...4アルキルスルファモイルなど)などが好ましい。

また、上記式(Ic)中、R¹。およびX^aが結合して環を形成する場合における「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式:



[式中、D^c環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表されるものが好ましい。

かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を2個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

20

を示し、pは1～6の整数を示し、T^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]

15

で表される基が好ましく、T^aで示される置換基としては、水酸基、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、モノC₁...4アルキルスルファモイル、ジC₁...4アルキルスルファモイルなど)などが好ましい。

また、上記式(Ic)中、R¹。およびX^aが結合して環を形成する場合における「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式:



[式中、D^c環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表されるものが好ましい。

かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

25

を示し、pは1～6の整数を示し、T^aは置換されていてもよい芳香環基を示す]

でいてもよい3～8員の食生活指導などが挙げられ、より具体的には、イミダゾリン、イミダゾリン、ビラソリン、ビラソリン、オキサジシン、チアジン、ビペラジン、ジアゼピンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

また、既「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかるる置換基としては、例えば、上記したBまたはCで示される「さらになし置換されてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

上記式中、X^aで示される「直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスベーザー」としては、「直鎖部分の原子数が1～12である2価の基」であれば何れでもよく、例えば、

- (1) $-(CH_2)_{11}-$ (t1は1～12の整数、好ましくは1～8の整数、さらに好みは1～6の整数、特に好みくは1～4の整数を示す。)、
- (2) $-(CH_2)_a-X^b-(CH_2)_c-$ (u1およびu2は同一または異なつて0～11の整数を示す。但し、u1とu2との和は0～11である。X^aはNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)、

がさらに好ましく、なかでも、C₁ - 4 アルキレン、C₂ - 4 アルケニレンなど
が好ましく、とりわけC₁ - 4 アルキレンが好ましく用いられる。

X°としての2価の基は、任意の位置（好ましくは族素原子上）に置換基を有
していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可
能なものであればよい。例えば、上記B°またはC°で示される「さ
らに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい
置換基と同様な基およびオキソ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4個
(好ましくは、1～2個) 同一または異なって、該2価の基のいずれの位置に置
換していてもよい。また、X°としての2価の基の置換基同士が結合して鎖を形
成していてもよく、かかる「鎖」としては、シクロヘキサン、シクロヘキサン、
シクロヘプタンなどのC₆ - 7 シクロアルカン；ベンゼンなどなどが挙げられる。

X°としての2価の基が有していてもよい好ましい置換基の例としては、低級
(C₁ - 6) アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
イソブチル、sec-オブチル、tert-オブチル、ベンチル、イソベンチル、ネ
オベンチル、ヘキシルなど)、低級(C₂ - 7) シクロアルキル(例、シクロブ
ロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルな
ど)、ホルミル、低級(C₂ - 7) アルカノイル(例、アセチル、ブロピオニル、
ブチリルなど)、低級(C₁ - 6) アルキシカルボニル、低級(C₁ - 6)
アルコキシ、水酸基、オキソなどが挙げられる。

上記式中、A°で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、「置
換されていてもよい炭水化合物」(上記したB°またはC°で示される「さらには
置換されていてもよい族素環基」と同様な基など)および「置換されていて
もよいアシル基」(上記したB°またはC°で示される「さらには置換されていて
もよいベンゼン環」(上記したB°またはC°で示される「さらには置換され
ていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基として
の「置換されていてもよい族素環基」と同様な基など)および「置換されていて
もよいアシル基」と同様な基など)から選ばれる置換基を1～2個

183

有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、A^aで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロビロール、ピベジン、モルホリン、チオモルホリン、ビロールなど）を形成され、置換原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していくてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していくともよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハログン化されていてもよいC₁～4アルキル（例、トリフルオロメチル、エチルなど）、ハログン化されていてもよいC₁～4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C₂～4アルカルノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁～4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

A^aで示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、オキベンチル、ヘキシル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～10アルキル、好ましくは低級(C₁～6)アルキルなどが挙げられる）；
 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シノノオクチルなどのC₃～8シクロアルキルなどが挙げられる）；該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成してもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架構し、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、

184

ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニルなど（好みとしては、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらには好ましくは、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していくてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C₃～6)アルケニルなどが挙げられる）；
 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；
 (5) 置換されていてもよいアルキル（例えば、フェニル-C₁～4アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；
 (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；
 (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）；
 (8) 置換されていてもよい樹脂基（例えば、フラン、チオフエン、ビロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ビラジン、ビラジン、ピリミジン、ピリジン、トリアルキルなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族環状から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサジン、オキサジン、ピラゾリン、ビリジン、ビロリジン、ピラジン、チアジン、テトラヒドロナフタレン、オキサジン、ビラン、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）などを好ましい。

185

ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニルなど（好みとしては、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらには好ましくは、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していくてもよい；
 (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C₃～6)アルケニルなどが挙げられる）；
 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロヘンテニル、2-シクロヘキセニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；
 (5) 置換されていてもよいアルキル（例えば、フェニル-C₁～4アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；
 (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；
 (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）；
 (8) 置換されていてもよい樹脂基（例えば、フラン、チオフエン、ビロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ビラジン、ビラジン、ピリミジン、ピリジン、トリアルキルなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族環状から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサジン、オキサジン、ピラゾリン、ビリジン、ビロリジン、ピラジン、チアジン、テトラヒドロナフタレン、オキサジン、ビラン、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）などを好ましい。

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、(7)置換されていてもよいアリール、および、(8)置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハログン(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキルカハモイル、ジC₁～4アルキルカルバモイルなど)、ハログン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁～4アルキルシオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など)、フェニルー低級(C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、ホルミル、C₂～4アルカルノイル(例、アセチル、トリフルオロエトキシなど)、C₁～4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)、C₁～4アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタノスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、インベンチル、ネオベンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～10アルキル、好ましくは低級(C₁～6)アルキルなどを1～2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

上記式中、A°で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫酸原子および窒素原子等から選ばれたテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含んでいてもよい5～8員の芳香族单環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族单環式複素環(脂防族複素環)等；A°で示される「置換されていてもよいアルキル」としては、とりわけ、置換されていてもよいアルキル(例えは、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアン、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁～4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリシン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノ基)、カルボキシル基、低級(C₁～4)アルコキシカルボニル、ジC₁～4アルキルカルボモイル、カルバモイルなど)アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁～4)アルコキシ、フェニルー低級(C₁～4)アルキル、C₃～7シクロアルキル、シアン、水酸基など)が挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

A°で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置換されていてもよいアルキル(例えは、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

ビロール、ビペラジン、ビペリシン、モルホリン、チオモルホリン、ビロール、イミダンールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁～4アルコキシカルボニル、低級(C₇～10)アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキルカルバモイルなど)、ハログン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁～4アルキルシオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など)、フェニルー低級(C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、ホルミル、C₂～4アルカルノイル(例、アセチル、トリフルオロエトキシなど)、C₁～4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)、C₁～4アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタノスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、インベンチル、ネオベンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁～10アルキル、好ましくは低級(C₁～6)アルキルなどを1～2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

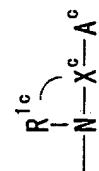
上記式中、A°で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫酸原子および窒素原子等から選ばれたテロ原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。また、A°で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介してX°と結合していてもよいが、炭素原子を介してX°と結合するのが好ましい。

ここで「芳香族単環式複素環」としては、6～8員（好ましくは5～6員）の芳香族単環式複素環（例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1,2,3-オキサジアソール、1,2,4-オキサジアソール、1,3,4-オキサジアソール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ビリジン、ビリダン、ビリミジン、トリアシン等）などが挙げられ、「非芳香族単環式複素環」としては、例えば、ピラゾリン、ビリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリン、ビラゾリン、オキサジン、オキサジアゾン、チアジン、チアジアシン、ピベリジン、モルホリン、ビペラジン、アゼピンなどの5～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和の單環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

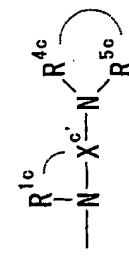
A^cで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記したB^cまたはC^cで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有してもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

A^cで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環基」としては、5～6員の含窒素複素環基が好ましく、飽和の5～6員の含窒素複素環基がさらに好ましく、なかでもピロリジン、ビペラジン（好ましくは、1個の窒素原子を含有する飽和の5～6員の含窒素複素環基）などが好ましい。

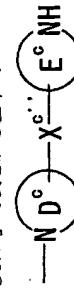
上記式中、式：



で表される基としては、式：



〔式中、R^{1c}は上記と同意義を示し、X^cは置換されていてもよいC₁～6アルキレン基を示し、R^{4c}およびR^{5c}はそれぞれ水素原子または置換されていてもよいC₁～6アルキル基を示し、R⁴とR⁵は結合して環を形成してよい〕で表される基；式：



〔式中、X^cは結合手または置換されていてもよいC₁～4アルキレン基を、D^c環およびE^c環はそれぞれ飽和の3～8員含窒素複素環を示す〕で表される基；などが好ましく用いられる。

上記式中、X^cで示される「置換されていてもよいC₁～6アルキレン基」における「C₁～6アルキレン基（好ましくは、C₁～4アルキレン基）」が有していてもよい置換基としては、X^cとしての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

上記式中、R⁴およびR⁵で示される「置換されていてもよいC₁～6アルキル基」としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいオール基（例、チオール、C₁～4アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノモノC₁～4アルキルアミノ、ジC₁～4アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エスチル化またはアミド化されてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C₁～4アルコキシカルボニル、低級(C₁～10)アルキルカルボニル、カルバモイル、モノC₁～4アルキルカルバモイル、ジC₁～4アルキルカルバモイルなど）、ハログン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハログン原子またはC₁～4アルコ

189

キシで置換されてもよいC₁ - 4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C₁ - 4アルキレンジオキシ（例、-O-CH₃-O-、-O-CH₂-O-など）、フェニル-、低級（C₁ - 4）アルキル、シクロアルキル、ホルミル、C₂ - 4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁ - 4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、C₁ - 4アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）などから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、アツチル、イソブチル、セオローブチル、ベンチル、イソベンチル、キオベンチル、ヘキシルなどの低級（C₁ - 6）アルキルなどが挙げられる。

上記式中、R⁴。とR⁵。が結合して環を形成し、隣接する置換原子と共に環状アミノ基（例えば、テトラヒドロビロール、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成置換原子から水素原子1個を除いて形成され、置換原子上に結合手を有する環状アミノ基など；好ましくは、ビロリジン、ビペラジンなど、ビロリジンなど）を形成していくよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、テオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハログエン化されていてもよいC₁ - 4アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C₂ - 4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁ - 4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式中、X⁴。で示される「置換されているてもよいC₁ - 4アルキレン基」における「C₁ - 4アルキレン基」が有していてもよい置換基としては、X⁴としての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

190

上記式中、D⁶環およびE⁶環で示される「飽和の3～8員含窒素複素環」としては、例えば、置換原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および置換原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1ないし4個（好ましくは1ないし2個）含んでいてもよい3～8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジアン、オキサジン、チアジン、チアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ビペラジン、アゼビンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

また、該「3～8員の含窒素複素環（脂肪族複素環）」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB⁶またはC⁶で示される「さらにもよい置換基と同様な基が挙げられていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

また、「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

また、D⁶環およびE⁶環で示される「3～8員の含窒素複素環」は、置換原子または炭素原子の何れを介してX⁴。と結合していてもよいが、炭素原子を介してX⁴。と結合するのが好ましい。

上記式（Ic）中、B⁶環およびC⁶環の置換基として明示されている基は、置換可能な何れの位置に置換していてもよいが、式（Ic）で表される化合物またはその塩は、式：

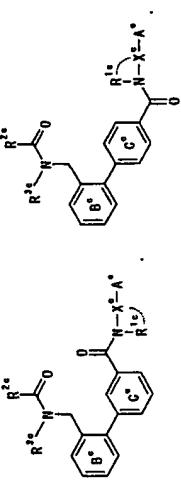
20

アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 4アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C₂ - 4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁ - 4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

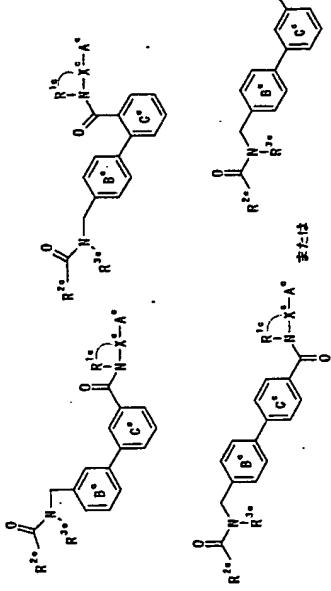
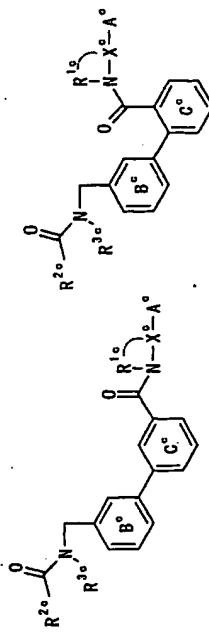
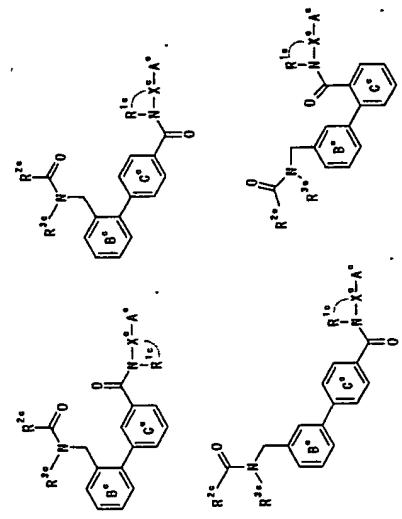
上記式中、X⁴。で示される「置換されているてもよいC₁ - 4アルキレン基」における「C₁ - 4アルキレン基」が有していてもよい置換基としては、X⁴としての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

25

191

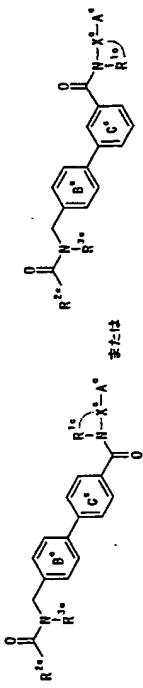
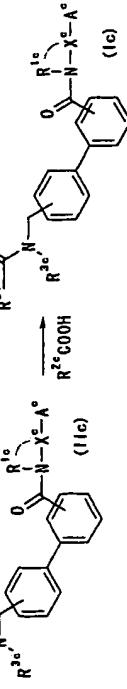


192



[式中、各記号は上記と同意義を示す。] の何れかの構造を有することが好まし
い。

5 なかでも、式：

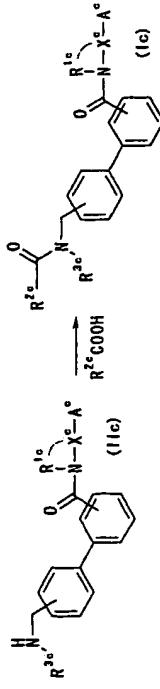
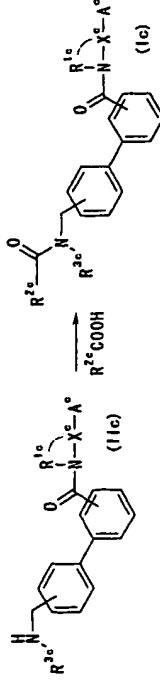


[式中、各記号は上記と同意義を示す。]

式 (I c) で表される化合物またはその塩は、式 (II c) で表される化合物と
式 R^cCOOH で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶
媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造するこ
とができる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エスチル (例え
ば、D-二トロフェニルエスチル、N-ヒドロキシクシンイミドエスチル、ペンタフ
ルオロフェニルエスチル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエスチルなど) 、
酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど) 、イミダゾリドあるいは混

10 合成することができる。
式 (II c)

5 5



15 酸 (例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど) 、イミダゾリドあるいは混
合物 (例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど) 、イミダゾリドあるいは混

193

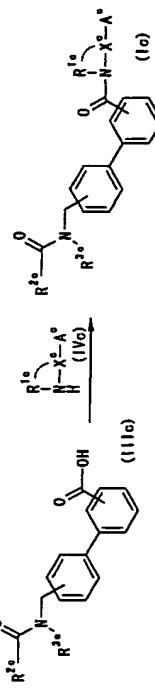
合酸無水物（例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式-I(CO)Hで表される基が式-Q^a〔式中、Q^aは脱離基（例、ハログン原子（フッ素、塩素、ヨウ素など）、メタンスルホニルキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、ローツルエンスルホニルオキシなど）を示す〕で表される基となる化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、成化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペブタン等）、ハログン系溶媒（例えば、シクロロメタン、シクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジシプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペブチド合成に用いる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジクロヘキシルカルボジimid、ジソブロピルカルボジimid、N-エチル-D-3-ジメチルアミノノブチルカルボジimidおよびその塩酸塩、ベンソトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスニアムヘキサフルオロリシン化物塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリスビロリジノホスニアムヘキサフルオロリシン化物塩、シアン酸ジエチル、ジフェニルフルオスホリアルアジド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2、3-カルボキシimid等が挙げられる。これらは脂質あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式-II(C)で表される化合物またはその量1モルに対して、式-R^b-COOHで表されるカルボン酸またはその量は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは0.5モル当量用いられ、縮合剤は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは0.5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200°C、好ましくは-20ないし100°Cであり、反

194

応時間は0.5ないし9.6時間好ましくは0.5ないし7.2時間で、より好ましくは1ないし2.4時間である。

式(Ic)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム2cによつても製造することができる。

スキーム2c



[式中、各記号は上記と同意義を示す]

式(Ic)で表される化合物またはその塩は、式(IIIC)で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式(IVc)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。式(IIIC)で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、ローニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシクシンミドエステル、ベンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハイドride（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式(III)で表される化合物の式-000Hで表される基が式-Q^a〔式中、Q^aは脱離基（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペブタン等）、ハログン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ

10

[式中、各記号は上記と同意義を示す]

式(IIIC)で表される化合物またはその塩は、式(IVc)で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式(IVc)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。式(IIIC)で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、ローニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシクシンミドエステル、ベンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハイドride（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式(III)で表される化合物の式-000Hで表される基が式-Q^a〔式中、Q^aは脱離基（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペブタン等）、ハログン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ

15

[式中、各記号は上記と同意義を示す]

式(IIIC)で表される化合物またはその塩は、式(IVc)で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式(IVc)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。式(IIIC)で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、ローニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシクシンミドエステル、ベンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハイドride（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式(III)で表される化合物の式-000Hで表される基が式-Q^a〔式中、Q^aは脱離基（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペブタン等）、ハログン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ

20

[式中、各記号は上記と同意義を示す]

式(IIIC)で表される化合物またはその塩は、式(IVc)で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式(IVc)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。式(IIIC)で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、ローニトロフェニルエステル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペブタン等）、ハログン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ

25

[式中、各記号は上記と同意義を示す]

式(IIIC)で表される化合物またはその塩は、式(IVc)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式-R^b-COOHで表されるカルボン酸またはその量は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは0.5モル当量用いられ、縮合剤は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは0.5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200°C、好ましくは-20ないし100°Cであり、反

195

る。用いる塩基としては、トリエチルアルミン、4-ジメチルアミノピリジン、*N,N*-ジシソブロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）等が挙げられる。用いる総合剤としては、例えばペブチド合成に用いる総合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジクロヘキシカルボシミド、ジイソプロピルカルボジミド、*N*-エチル-*N'*-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリニン化合物、ベンゾトリアゾール-1-イルトリスビロリジンホスホニウムヘキサフルオロリニン化合物、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルフルオリアルジド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式(IIC)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式(IVc)で表される化合物またはその塩は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、総合剤は0.5ないし1.0モル当量、好ましくは1ないし6モル当量用いられる。このとき反応温度は、-5.0ないし2.0℃、好ましくは-2.0ないし1.0℃であり、反応時間は0.5ないし9.6時間好ましくは0.5ないし7.2時間で、より好ましくは1ないし2.4時間である。

式(IIC)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム3cによて製造することができる。

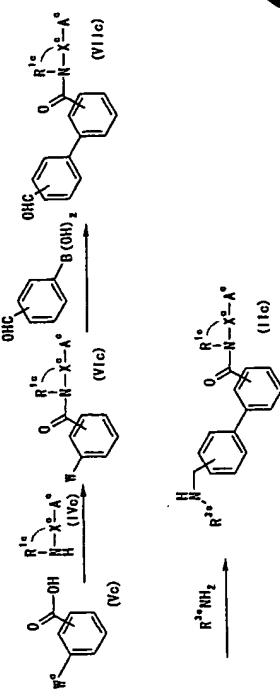
スキーム3c

10

15

20

196



[式中、W^oはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の各記号は上記と同意義を示す]

式(VIc)で表される化合物またはその塩は、式(VIc)で表される化合物、その反応性導体またはこれらの塩と、式(IVc)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は上記スキーム2cに示す。

式(VIc)で表される化合物またはその塩は、式(VIc)で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させることができる。用いる溶媒としては例えば水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、n-ブロノール、イソブロノール等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ペタン等）、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒は単独または必要に応じて二種またはそれ以上多種類を適當割合混合して用いてよい。用いる塩基としては例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、トリエチルア

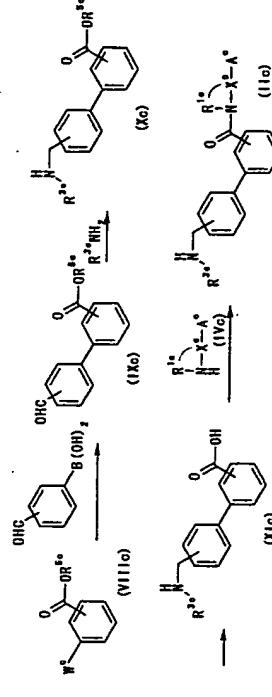
20

ミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等が挙げられる。用いる遷移金属触媒としては例えばパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロバラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)などが挙げられる。このとき式(VIc)で表される化合物またはその塩1モルに対して、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物は0. 5ないし1.0モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、遷移金属触媒は0. 01ないし1モル当量、好ましくは0. 05ないし0. 2モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200°C、好ましくは50ないし100°Cであり、反応時間は0. 5ないし4.8時間好ましくは1ないし2.4時間である。

式(VIc)で表される化合物またはその塩は、式(VIIc)で表される化合物またはその塩と、式 R^aNH₂で表されるアミンまたはその塩とを用いて、還元的アミノ化反応により製造することができる。還元的アミノ化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、ハログン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、ワープロバノール、イソプロパンール等)アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(VIIc)で表される化合物またはその塩と、式 R^aNH₂で表されるアミンまたはその塩とを、金属水素錯合物(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアンノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。このとき式(VIIc)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 R^aNH₂で表されるアミンまたはその塩を0. 5ないし1.0モル当量、好ましくは5モル当量用いられ、金属水素錯合物は0. 5ないし1.0モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200°C、好ましくは20ないし100°Cであり、反応時間は0. 5ないし9.6時間好ましくは1ないし2.4時間である。

式 (IIc) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 4 c によっても製造することができます。

スキーム 4 c



5

[式中、R^a は置換基を有してもよい C₁-6 アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等を示す、その他の各記号は上記と同様様を示す]

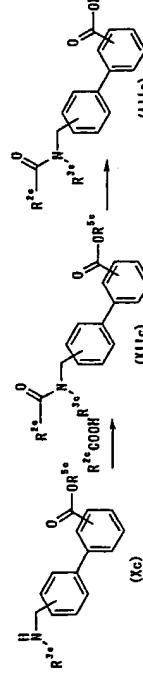
式 (IXc) で表される化合物またはその塩は、式 (VIIIc) で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させて製造することができます。この反応は上記スキーム 3 c の式 (VIc) で表される化合物またはその塩から式 (VIIc) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

式 (Xc) で表される化合物またはその塩は、式 (IXc) で表される化合物またはその塩と、式 R^aNH₂ で表されるアミンまたはその塩とを還元的アミノ化反応の条件下により製造することができる。この反応は上記スキーム 3 c の式 (VIIc) で表される化合物またはその塩から式 (VIc) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

式 (XIc) で表される化合物またはその塩は、式 (Xc) で表される化合物またはその塩と、式 R^aNH₂ で表されるアミンまたはその塩とを還元的アミノ化反応の条件下により製造することができます。この反応は上記スキーム 3 c の式 (VIIc) で表される化合物またはその塩から式 (VIc) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

式 (XIc) で表される化合物またはその塩は、式 (Xc) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができます。すなわち、式 (Xc) で表される化合物またはその塩を、例えば水、エーテル系溶媒(例えば、

ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、1-プロパンノール、イソプロパノール等)等の浴媒中またはこれらの混合浴媒中、硫酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化チウム等)を用いて0ないし150℃、好ましくは20ないし50℃で反応することにより製造することができる。このときの酸および堿基の強さとしては、0.1ないし1.0規定前後がよく、反応時間は1ないし



卷之三

式 (XIIc) で表される化合物またはその塩は、上記のスキーム 4 c で製造法を例示した式 (Xc) で表される化合物と、式 $R^{\alpha}COOH$ で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶液中、必要であれば塩基の存在下、総合剤を用いることにより製造することができる。この反応は上記スキーム 1 c に係示した縮合反応と同様の条件等を用いる。

式 (IIIc) で表される化合物またはその塩は、式 (XIIc) で表される化合物またはその塩あるいは塩基で処理することにより製造することができる。この反応はその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。この反応は

応は上記スキーム4 c の式(Xc)で表される化合物またはその塩から式(Xlc)で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、乾燥、クロマトグラフィーなどにより精製することができる。

上記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物

また、上記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであつてもよく、反応後に必要に応

じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アルカルボニル（例えば、セチル、ブロビオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、C₁—C₆アルキルオキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、C₁—C₆アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなど）が用いられる。これらの置換基としては、ハログン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁—C₆アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁ - 。アルキル(例えば、メチル、エチル、トリethyl、シリルなど)、カルボキシル基(例えば、フエニル、トリチル、シリルなど)、フエニル原素(例えば、フッ素、塩素、ヨウ素など)、C₁ - アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁ - 。ア

200

応は上記スキーム4 c の式(Xc)で表される化合物またはその塩から式(Xlc)で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、乾燥、クロマトグラフィーなどにより精製することができる。

上記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物

また、上記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであつてもよく、反応後に必要に応

じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アルカルボニル（例えば、セチル、ブロビオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、C₁—C₆アルキルオキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、C₁—C₆アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなど）が用いられる。これらの置換基としては、ハログン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁—C₆アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁ - 。アルキル(例えば、メチル、エチル、トリethyl、シリルなど)、カルボキシル基(例えば、フエニル、トリチル、シリルなど)、フエニル原素(例えば、フッ素、塩素、ヨウ素など)、C₁ - アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁ - 。ア

201

ルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブリル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、C₁～C₁₀アルキル（例えば、ベンジルなど）、C₁～C₁₀アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、C₁～C₁₀アルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ビラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁～C₁₀アルキル、フェニル、C₁～C₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法（例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・ケミストリー（J.P.W. McOmieら、ブレナムプレス社）に記載の方法）が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドrazin、フェニルヒドジン、N-メチルジオカルバミン酸ナトリウム、*tert*-ブチルアンモニウムフルオリド、酢酸/パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

上記のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物の塩としては、例えば、薬学的に許容可能な塩などが用いられる。例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、2-, 6-ールチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばキ酸、酢酸、プロピオン酸、フル酸、ショウ酸、酒石酸、マレイシン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンス

202

ルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニンなどとの塩が挙げられる、酸性アミノ酸との好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記のGPR 1.4 (SENR) アンタゴニストを抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができます。例えば、必要に応じて錠衣や腸溶性被膜を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に評定し得る液との無菌生溶液、または懸濁液などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、該化合物またはその塩を生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要される単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようになるものである。

5 10 15 20 25

錠剤、カプセルなどに混和することができる添加剤としては、例えばラチン、コーンスター、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスター、ゼラチン、アルギン酸などのような膨脹剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペーミント、アカモノ油またはチエリーのような香料などが用いられる。潤剤単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料にさらにお脂のような液体粗体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用油のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのよう天然産出植物油などを溶解または懸濁させたものである。

注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトル、D-マニトール、塩化ナトリウムなど）などが挙げられ、適当な溶解補助剤、たとえばアルコール（たとえばエタノール）、ポリアルコール（たとえばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（たとえばポリソルベート 80 (TM)、HCO

— 50)などと併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイシンなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレンジリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば哺乳動物（例えは、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

本発明のG P R 1.4 (S E N R) アンタゴニストの投与量は、症状などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人（体重60 kgとして）においては、一日につき約0.1から1.0 mg、好ましくは約1.0から5.0 mg、より好ましくは約1.0から2.0 mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、症状、投与方法などによって異なるが、たとえば注射剤の形では成人（体重60 kgとして）への投与においては、一日につき約0.01から3.0 mg程度、好ましくは約0.1から2.0 mg程度、より好ましくは約0.1から1.0 mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、6.0 kg当たりに換算した量を投与することができる。

(2) 本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリクリオチドを用いる診断方法
本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列または那一部を含有してなるポリクリオチドは、生体内における本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAまたはそれにコードされるタンパク質の機能を抑制することができるので、例えは、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・予防剤として使用することができる。

例えは、該ポリクリオチドを単独あるいはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアシエーテッドウイルスベクター等の適當

なベクターに挿入した後、常套手段に従って投与することができる。該アンチセンスDNAは、そのままで、あるいは採取促進のために補助剤等の生理学的に認められる相体とともに製剤化し、遺伝子錠やハイドログルカルテールのようなデーターൽによって投与できる。あるいは、エアロゾル化して吸入剤として気管内に投与することもできる。

さらに、該アンチセンスDNAは、組織や細胞における本発明のDNAの存在やその発現状況を調べるために診断用オリゴヌクレオチドプローブとして、すなわち注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断剤として使用することもできる。

(3) 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を用いる診断方法
本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、生体内における本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩の機能を抑制することができるので、例えは、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・予防剤として使用することができる。

また、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、疾病、例えは、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断に用いることができる。また、それらの抗体を用いて、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらの塩を定量できるほか、組織染色等による検出を行うこともできる。またはそれらの塩を定量できるほか、組織染色等による検出を行うことができる。またはそれらの抗体もしくは抗体分子のF (a b)₂、F (a b)'、あるいはF a b 画分を用いてもよい。抗体はモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒトマウスキメラ抗体、ヒト抗体、遺伝子工学的に作製されたヒト抗体でも構わない。ヒト抗体は、ヒトミエローマ細胞を用いた細胞融合法やヒトイムロクロプリン遺伝子を導入されたマウスにより作製できる (K. ウスの免疫担当細胞をミエローマ細胞と細胞融合することにより作製できる (K.

Tomizuka et. Al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 722-727, 2000)。遺伝子工学的に作製されたヒト抗体には、 V_{H} 領域と V_{L} 領域を架橋した单鎖抗体も含まれる。本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、生体内におけるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の機能を抑制することができるので、例えば、例えば、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・予防剤として使用することができる。

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体は、疾病、例えば、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断に用いることができる。また、その抗体を用いて、GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を定量できるほか、組織染色等による検出を行うこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてよく、また、抗体分子の $F(a'b')_2$ 、 F_{ab} 、あるいは $F(ab')$ 画分を用いてよい。抗体はモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒトマウスキメタ抗体、ヒト抗体、遺伝子工学的に作製されたヒト抗体でも構わない。ヒト抗体は、ヒトミエローマ細胞を用いた細胞融合法やヒトイムログロブリン遺伝子導入されたマウスに免疫し、そのマウスの免疫担当細胞をミエローマ細胞と細胞融合することにより作製できる (K. Tomizuka et. Al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 722-727, 2000)。遺伝子工学的に作製されたヒト抗体には、 V_{H} 領域と V_{L} 領域を架橋した单鎖抗体も含まれる。

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体を用いるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の定量法は、特に制限されることはなく、被測定液中の抗原量 (例えば、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の量) に対応した抗体、抗原もしくは抗体-抗原複合体の量を化学的または物理的手段により検出し、これを既知量の抗原を含む標準液を用いて作製した標準曲線より算出する測定法であれば、いずれの測定法を用いてもよい。例えば、ネフロメトリー、競合法、イムノメトリック法およびサンドイッチ法等の通常の技術的配慮を加えて本発明のポリペプチドの測定系を構築すればよい。これらの一般的な技術手段の詳細、成書等を参照することは可能である。

例えば、入江 寛編「ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和49年発行)、入江 寛編「統ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和54年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(医学書院、昭和53年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(第2版) (医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」(第3版) (医学書院、昭和62年発行)、「Methods in ENZYMOLOGY」Vol. 70 (Immunochemical Techniques(Part A))、同書 Vol. 73 (Immunochemical Techniques(Part B))、同書 Vol. 74 (Immunochemical Techniques(Part C))、同書 Vol. 84 (Immunochemical Techniques(Part D: Selected Immunoassays))、同書 Vol. 92 (Immunochemical Techniques(Part E: Monoclonal Antibodies and General Immunoassay Methods))、同書 Vol. 121 (Immunochemical Techniques(Part I: Hybridoma Technology and Monoclonal Antibodies)) (以上、アカデミックプレス社発行)等を参照することができます。

(4) GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体を用いる診断方法

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体は、生体内におけるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の機能を抑制することができるので、例えば、例えば、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・予防剤として使用することができる。

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体は、疾病、例えば、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断に用いることができる。また、その抗体を用いて、GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を定量できるほか、組織染色等による検出を行うこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてよく、また、抗体分子の $F(a'b')_2$ 、 F_{ab} 、あるいは $F(ab')$ 画分を用いてよい。抗体はモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒトマウスキメタ抗体、ヒト抗体、遺伝子工学的に作製されたヒト抗体でも構わない。ヒト抗体は、ヒトミエローマ細胞を用いた細胞融合法やヒトイムログロブリン遺伝子導入されたマウスに免疫し、そのマウスの免疫担当細胞をミエローマ細胞と細胞融合することにより作製できる (K. Tomizuka et. Al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 722-727, 2000)。遺伝子工学的に作製されたヒト抗体には、 V_{H} 領域と V_{L} 領域を架橋した单鎖抗体も含まれる。

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体を用いるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の定量法は、特に制限されることはなく、被測定液中の抗原量 (例えば、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の量) に対応した抗体、抗原もしくは抗体-抗原複合体の量を化学的または物理的手段により検出し、これを既知量の抗原を含む標準液を用いて作製した標準曲線より算出する測定法であれば、いざれの測定法を用いてよい。例えば、ネフロメトリー、競合法、イムノメトリック法およびサンドイッチ法が好適に用いられる。これら個々の免疫学的測定法を本発明の定量方法に適用

するにあたっては、特別の条件、操作等の設定は必要とされない。それそのためにおける通常の条件、操作法に当業者の通常の技術的記述を加えて本発明のポリペプチドの測定系を構築すればよい。これら的一般的な技術手段の詳細については、総説、成書等を参照することができます。

5 例えば、入江・寛編「ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和49年発行)、
入江 寛編「統編ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和54年発行)、石川栄治
ら編「酵素免疫測定法」(医学書院、昭和53年発行)、石川栄治ら編「酵素免
疫測定法」(第2版) (医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免
測定法」(第3版) (医学書院、昭和62年発行)、「Methods in
ENZYMOLOGY」 Vol. 70 (Immunochemical Techniques (Part A))、同書 Vol.
73 (Immunochemical Techniques (Part B))、同書 Vol. 74 (Immunochemical
Techniques (Part C))、同書 Vol. 84 (Immunochemical Techniques (Part
D: Selected Immunoassays))、同書 Vol. 92 (Immunochemical Techniques (Part
E: Monoclonal Antibodies and General Immunoassay Methods))、同書 Vol.
121 (Immunochemical Techniques (Part I: Hybridoma Technology and Monoclonal
Antibodies)) (以上、アカデミックプレス社発行)等を参照することができます。

(5) 本発明のポリペプチドに関する遺伝子診断方法

本発明のポリペプチドをコードするDNA (プロモーター領域、エキソン、イントロンを含む) またはmRNAの性状に関する情報は、それらの異常 (遺伝子異常) が見出された場合、例えば注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関する該DNAまたは該mRNAの損傷、突然変異、発現低下、コピー数の増加、発現過多等の異常を検出することを具現化することになるので、遺伝子診断を行う際に有用である。mRNAに関してはスプライスバリエントの発現增加や低下、あるいはmRNAエディティング (C. M. Niswender et. Al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 861, 38-48, 1998) による変異導入も考慮される。また染色体上の座位に関する情報は本発明のDNAが関与する遺伝病の研究にも利用できる。本発明のポリペプチドをコードするDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCR-SSCP法 (ゲノミクス (Genomics) , 第5巻, 874~879頁 (1

9 9年)) 、プローシングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ユースエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) , 第86巻, 2766~2770
頁 (1989年) 、DNAマイクロアレイ (サイエンス (Science) , 第270
卷, 467~470頁 (1995年) 、或いはその他の方法 (実験医学 18巻 1
号、1894~1906頁、2000年) 等により実施することができます。上
記のいずれかの手法により該遺伝子の発現増加或いは低下、DNAの突然変異が
検出された場合は、各種疾患、とりわけ注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、
うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関する罹り易いとか、注意欠陥障害、
ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症である可能性が
高い、等の診断を行うことができる。

特に近年、疾患関連遺伝子を探索する上で非常に重要なツールとしてSNPs
(single nucleotide polymorphisms、一塩基多型) と呼ばれる多型マークーが
登場し、疾患へのなり難さ (なり難さ) を規定していたり、薬剤に対する応答性
の違い・副作用の違いにも影響するものとしてわかつに注目を集めている。SN
Psのタイピング法としては、その具体的な目的に応じて、直接塩基配列決定法、
Invader法、Shiper法、MALDI-TOF/MS法、オリゴSNPチップ法などが挙げられ
る (実験医学 18巻 12号、2000年) 。

こうした手法により見出された本発明のタンパク質をコードするDNA (プロ
モーター領域、エキソン、イントロンを含む) に存在するSNPsは、それ自身
単独で、或いは他の遺伝子上のSNPsや本発明のDNAと併せて解析すること
により、注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしく
は恐怖症に対する罹りやすさの判定や発症時期の予測、或いは注意欠陥障害、ナ
ルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断に有用であ
る。

(6) GPR14 (SENR) に関する遺伝子診断法

GPR14 (SENR) (例えば、木暮明の配列番号: 3または配列番号: 1
1で表されるアミニノ酸配列) を含有するタンパク質をコードするDNA (プロモ

ーター領域、エキソン、イントロンを含む) またはmRNAの性状に関する情報は、それらの異常(遺伝子異常)が見出された場合、例えば注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関連した既DNAまたは既mRNAの損傷、突然変異、発現低下、コピー数の増加、発現過多等の異常を検出することになるので、遺伝子診断を行う際に有用である。mRNAに関してはスプライスベリントの発現増加や低下、或いはmRNAエディティング(C. M. Niswender et. Al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 861, 38-48, 1998)による変異導入も考慮される。また染色体上の座位に関する情報は本発明のDNAが関与する遺伝病の研究にも利用できる。GPR14(SENR)

(例えば、本発明の配列番号: 3または配列番号: 11で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質をコードするDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCR-SSCP法(ゲノミックス(Genomics)、第5巻、874～879頁(1999年)、プローシングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ユーニティーズ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、第86巻、2766～2770頁(1999年)、DNAマイクロアレイ(サイエンス(Science)、第270巻、467～470頁(1995年)、或いはその他の方法(実験医学18巻14号、1894～1906頁、2000年)等により実施することができます。上記のいずれかの手法により該遺伝子の表現増加或いは低下、DNAの突然変異が検出された場合は、各種疾患、とりわけ注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関して罹り易いとか、注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症である可能性が高い、等の診断を行うことができる。

また、GPR14(SENR)(例えば、本発明の配列番号: 3または配列番号: 11で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質をコードするDNA(プロモーター領域、エキソン、インtronを含む)に存在するSNPsは、それが自体単独で、或いは他の遺伝子上のSNPsや本発明のDNAと併せて解析す

ることにより、注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に対する罹りやすさの判定や発症時期の予測、或いは注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断に有用である。

5 本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関する光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければ立体を示すものとする。

10	DNA	: デオキシリボ核酸
	cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
	A	: アデニン
	T	: チミン
	G	: グアニン
	C	: シトシン
	Y	: チミンまたはシトシン
	N	: チミン、シトシン、アデニンまたはグアニン
	R	: アデニンまたはシトシン
	M	: シトシンまたはアデニン
	W	: チミンまたはアデニン
	S	: シトシンまたはグアニン
	RNA	: リボ核酸
	mRNA	: メッセンジャーRNA
	dATP	: デオキシアデノシン三リボ核糖
	dTTP	: デオキシチミジン三リボ核糖
	dGTP	: デオキシグアノシン三リボ核糖
	dCTP	: デオキシシチジン三リボ核糖
25	ATP	: アデノシン三リボ核糖
	EDTA	: エチレンジアミン四酢酸

211

S D S	: ドデシル硫酸ナトリウム	
T F A	: トリフルオロ酢酸	
E I A	: エンザイムイムノアッセイ	
G l y またはG	: グリシン	
A l a またはA	: アラニン	
V a l またはV	: バリン	
L e u またはL	: ロイシン	
I l e またはI	: イソロイシン	
S er またはS	: セリン	
T hr またはT	: スレオニン	
C ys またはC	: システィン	
M et またはM	: メチオニン	
G lu またはE	: グルタミン酸	
A sp またはD	: アスパラギン酸	
L ys またはK	: リジン	
A rg またはR	: アルギニン	
H is またはH	: ヒスチジン	
P he またはF	: フェニルアラニン	
T yr またはY	: チロシン	
T rp またはW	: トリプトファン	
P ro またはP	: プロリン	
A sn またはN	: アスパラギン	
G ln またはQ	: グルタミン	
P G l .u	: ピログルタミン酸	
M e	: メチル基	
E t	: エチル基	
B u	: ブチル基	
P h	: フェニル基	
T C	: チアソリジン-4 (R) -カルボキサミド基	

212

B o m	: ベンジルオキシメチル
N M P	: N-メチルビリドン
P A M	: フェニルアセトアミドメチル
	また、本明細書中で繰用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。
T o s	: p-トルエンスルfonyl
H O N B	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネー-2, 3-ジカルボキシミド
B z 1	: ベンジル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
B r-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
C l-Z	: 2-クロルベンジルオキシカルボニル
B o c	: t-ブチルオキシカルボニル
H O B t	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
D C C : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
T F A	: トリフルオロ酢酸
F n o c	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
D N P	: ジニトロフェニル
B u m	: ターシャリーブトキシメチル
T r t	: トリチル
M e B z 1	: 4-メチルベンジル
C H O	: ホルミル
N M P	: N-メチルビリドン
O c H e x	: シクロヘキシルエステル
	本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。
[配列番号：1]	プラSENRリガンドペプチド(ブタリガンド1) のアミノ酸配列を示す。
[配列番号：2]	プラSENRリガンドペプチド(ブタリガンド2) のアミノ酸配列を示す。
[配列番号：3]	

25

26

213

ラットSENRTンバク質のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：4]

ブタSENRLガンド前駆体タンバク質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：5]

ブタSENRLガンド前駆体タンバク質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：6]

ブタSENRLガンド前駆体タンバク質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：7]

ブタSENRLガンド前駆体タンバク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：8]

ブタSENRLガンド前駆体タンバク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：9]

ウシSENRLガンドペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：10]

ヒトSENRLガンドボリペプチド（ヒトurotensin II）のアミノ酸配列を示す。
ヒトSENRTンバク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：11]

ヒトSENRTンバク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：12]

配列番号：2（ブタリガンド2）のDNA配列を示す。

[配列番号：13]

配列番号：9（ウシリガンド）のDNA配列を示す。

[配列番号：14]

ウシSENRLガンド前駆体タンバク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：15]

ウシSENRLガンド前駆体タンバク質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：16]

ラットurotensin II like peptide前駆体蛋白質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：17]

ラットurotensin II like peptide前駆体蛋白質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：30]

214

[配列番号：18]

ラットurotensin II like peptide-1のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：19]

ラットurotensin II like peptide-2のアミノ酸配列を示す。

[配列番号：20]

配列番号：18（ラットurotensin II like peptide-1）のDNA配列を示す。

[配列番号：21]

配列番号：19（ラットurotensin II like peptide-2）のDNA配列を示す。

[配列番号：22]

配列番号：19（ラットurotensin II like peptide-2）のDNA配列を示す。

[配列番号：23]

マウスurotensin II like peptide前駆体蛋白質cDNAの全塩基配列を示す。

[配列番号：24]

マウスurotensin II like peptideのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：25]

マウスurotensin II like peptide前駆体蛋白質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号：26]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるラットurotensin II like peptideの成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：27]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるラットurotensin II like peptideの成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：28]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるマウスurotensin II like peptideの成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：29]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるマウスurotensin II like peptideの成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号：30]

215

配列番号：2 6 (ラットurotensin II like peptideの成熟ペプチド) のDNAA配列を示す。

[配列番号：3 1]

配列番号：2 7 (ラットurotensin II like peptideの成熟ペプチド) のDNAA配列を示す。

[配列番号：3 2]

配列番号：2 8 (マウスurotensin II like peptideの成熟ペプチド) のDNAA配列を示す。

[配列番号：3 3]

配列番号：2 9 (マウスurotensin II like peptideの成熟ペプチド) のDNAA配列を示す。

[配列番号：3 4]

ヒトSENRリガンド(配列番号：1 0) のDNAA配列を示す。

[配列番号：3 5]

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

下記参考例においてマススペクトル(MS)は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法：大気圧化学イオン化法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)または電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)

参考例1

1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン
N-ベンジルビロリドン(1.8g, 10.4mmol)をクロロホルム4mlに溶解し、オキシ塩化リシン(1.8g, 11.7mmol)を加えて室温で30分攪拌した。4-ブロモ-2-シアノアニリン(2.0g, 10mmol)を加えて3時間加熱還流した。反応液を水水にあけ、20%水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧蒸留後、残留物を二トロベンゼン10mlに溶かし、塩化亜鉛2 gを加えて160°Cで3時間加熱した。反応液に2

0%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を減圧蒸留し残留物にエタノールを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(1.2g, 3.4mmol)を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.86(2H, t, J=8.0Hz), 3.41(2H, t, J=8.0Hz), 4.59(2H, s), 7.24-7.33(6H, m), 7.42(1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.12(1H, d, J=2.2Hz).
Mass (ESI+); 354 (M+H), 356

参考例2

5 1-ベンジル-6-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をトルエン0.5mlに懸濁し、Pd(PPh₃)₄(6mg)と2 M炭酸ナトリウム水溶液0.2ml、4-メチルフェニルボロン酸(30mg)(6mg)のエタノール(0.25ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。沈殿物をエタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(15mg)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.41(3H, s), 2.92(2H, t, J=8.0Hz), 3.50(2H, t, J=8.0Hz), 4.75(2H, s), 7.24-7.38(7H, m), 7.57(2H, d), 7.69(3H, m).
Mass (ESI+); 366 (M+H)

参考例3

10 1-ベンジル-6-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩
1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸濁し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2 M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、3-チオフェンボロン酸(66mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エ

216

0%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を減圧蒸留し残留物にエタノールを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(1.2g, 3.4mmol)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.86(2H, t, J=8.0Hz), 3.41(2H, t, J=8.0Hz), 4.59(2H, s), 7.24-7.33(6H, m), 7.42(1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.12(1H, d, J=2.2Hz).

Mass (ESI+); 354 (M+H), 356

参考例2

15 1-ベンジル-6-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン
1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をトルエン0.5mlに懸濁し、Pd(PPh₃)₄(6mg)と2 M炭酸ナトリウム水溶液0.2ml、4-メチルフェニルボロン酸(30mg)のエタノール(0.25ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。沈殿物をエタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(15mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.41(3H, s), 2.92(2H, t, J=8.0Hz), 3.50(2H, t, J=8.0Hz), 4.75(2H, s), 7.24-7.38(7H, m), 7.57(2H, d), 7.69(3H, m).
Mass (ESI+); 366 (M+H)

参考例3

20 1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩
N-ベンジルビロリドン(1.8g, 10.4mmol)をクロロホルム4mlに溶解し、オキシ塩化リシン(1.8g, 11.7mmol)を加えて室温で30分攪拌した。4-ブロモ-2-シアノアニリン(2.0g, 10mmol)を加えて3時間加熱還流した。反応液を水水にあけ、20%水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧蒸留後、残留物を二トロベンゼン10mlに溶かし、塩化亜鉛2 gを加えて160°Cで3時間加熱した。反応液に2

0%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を減圧蒸留し残留物にエタノールを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(1.2g, 3.4mmol)を得た。

参考例2

25 1-ベンジル-6-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩
1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ビロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸濁し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2 M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、3-チオフェンボロン酸(66mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エ

217

チルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を採取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製題化合物(52mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.92 (2H, s), 7.40 (6H, bs), 7.70-7.88 (3H, m), 8.02-8.09 (2H, m), 8.64 (1H, s).

Mass (ESI+); 358 (M+H)

参考例4

N-ベンジル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリノン-4-イルアミン

10 1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2, 3-b]キノリノン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え、80°Cで1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20×50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して製題化合物(44mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.13(2H, t, J=8.0Hz), 3.54 (2H, t, J=8.0Hz), 4.72 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.22-7.37 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 444 (M+H), 446

参考例5

N,N-ジアリル(diallyl)-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリノン-4-イルアミン

25 1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2, 3-b]キノリノン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え、80°Cで1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS,

218

トリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20×50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して製題化合物(32mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61(2H, t, J=8.0Hz), 3.49 (2H, t, J=8.0Hz), 4.27 (4H, s), 4.99 (2H, s), 7.17-7.38 (16H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 634 (M+H), 536

参考例6

N-アリル(allyl)-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリノン-4-イルアミン

10 1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2, 3-b]キノリノン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え、80°Cで1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20×50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して製題化合物(26mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.23(2H, t, J=8.0Hz), 3.62 (2H, t, J=8.0Hz), 4.07 (2H, bs), 4.83 (2H, s), 5.12-5.24 (2H, m), 5.91-6.00 (1H, m), 7.35 (5H, bs), 7.44 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 394 (M+H), 396

参考例7

N,N-ジアリル(diallyl)-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリノン-4-イルアミン

26 1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2, 3-b]キノリノン-4-イルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え、80°Cで1時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS,

219

20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(12mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.20 (2H, t, J=8.0Hz), 3.70 (2H, t, J=8.0Hz), 3.88 (4H, dd, 5.01 (2H, s), 5.20-5.29 (4H, m), 5.68-5.89 (2H, m), 7.36 (5H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.90 (1H, d, J=9.0Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz).

5 Mass (ESI+); 434 (M+H), 436

参考例8

N-メチル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン
1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、ジイソプロピルエーテルアミン(0.05ml)およびヨウ化メチル(0.5ml)を加え室温で40時間反応した。反応液を減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(8mg)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.19 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=8.0Hz), 3.66 (2H, t, J=8.0Hz), 4.81 (2H, s), 7.28-7.57 (7H, m), 7.97 (1H, s).

Mass (ESI+); 368 (M+H), 370

参考例9

N,N-ジメチル-1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン
1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、ジイソプロピルエーテルアミン(0.05ml)およびヨウ化メチル(0.5ml)を加え室温で40時間反応した。反応液を減圧濃縮し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS, 20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(5mg)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.14 (6H, s), 3.37 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 4.94 (2H, s), 7.38 (6H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.77 (1H, d, J=9.0Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 382 (M+H), 384

参考例10

220

6-ブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(60%ミネラルオイル懸濁液) (4.40mg) のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)懸濁液に2-ビロリドン(0.76ml)を加え、室温で1.5分攪拌後、4-フルオロベンジルプロミド(1.37ml)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し1-(4-フルオロベンジル)-2-ビロリドン(1.28g)を得た。

1-(4-フルオロベンジル)-2-ビロリドン(6.00mg)のクロロホルム(3ml)溶液にオキシジ塩化リン(0.30ml)を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル(5.83mg)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し5-ブロモ-2-(1-(4-フルオロベンジル)-2-ビロリジニリデン)アミノ)ベンゾニトリル(1.01g)を得た。塗素胞脛気下、5-ブロモ-2-(1-(4-フルオロベンジル)-2-ビロリジニリデン)アミノ)ベンゾニトリル(1.01g)のデトラヒドロフラン(8ml)溶液を-4℃に冷却した。同温で搅拌下、リチウムジンブルビルアミド(2.0M-ブタンジヒドロフラン/エチルベンゼン溶液; 1.63ml)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間搅拌した。反応液を氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し表題化合物(3.47mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.86 (2H, t, J=8.0Hz), 3.42 (2H, t, J=8.0Hz), 4.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.46 (4H, m), 8.13 (1H, d, J=2.2Hz), Mass (APCI+); 372 (M+H), 374

参考例 1.1

6-ブロモ-1-(2-フェネチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン塩酸塩 [2,3-b]キノリン-4-イルアミン-2塩酸塩

6 水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁液)(4.40mg)のN,N,ジメチルホルムアミド(1.0ml)懸濁液に2-ビロリドン(0.76ml)を加え、室温で15分攪拌後、(2-ブロモエチル)ベンゼン(1.50ml)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して1-(3-ビリジニルメチル)-2-ビロリドン塩酸塩(2.02g)を得た。

10 1-(3-ビリジニルメチル)-2-ビロリドン塩酸塩(600mg)のクロロホルム(3ml)溶液にオキシ塩化リン(0.31ml)を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル(5.30mg)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2-(1-(3-ビリジニルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(7.36mg)を得た。

15 蓋密閉気下、5-ブロモ-2-(1-(2-フェネチル)-2-ビロリジニデン)アミノ)ベンゾニトリル(7.36mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液を-40℃に冷却した。同温で攪拌下、リチウムジンソルビルアミド(2.0Mペブタンテトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液:1.9ml)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して被覆化合物(1.98mg)を得た。

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.80-3.00(2H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.83(2H, t, J=8.0Hz), 3.93(2H, t, J=8.0Hz), 7.15-7.45(6H, m), 7.75-7.90(2H, m), 8.39(1H, s)

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.00(2H, t, J=8.0Hz), 3.79(2H, t, J=8.0Hz), 5.28(2H, s), 7.55(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.90-8.10(2H, m), 8.46(1H, s),

参考例 1.2

6-ブロモ-1-(3-ビリジニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン-2塩酸塩

[2,3-b]キノリン-4-イルアミン-2塩酸塩 (8.80mg) のN,N,ジメチルホルムアミド(1.0ml)懸濁液に2-ビロリドン(0.76ml)を加え、室温で15分攪拌後、3-(クロロメチル)ビリジン塩酸塩(1.80g)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌後、水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して1-(3-ビリジニルメチル)-2-ビロリドン塩酸塩(2.02g)を得た。

10 1-(3-ビリジニルメチル)-2-ビロリドン塩酸塩(600mg)のクロロホルム(3ml)溶液にオキシ塩化リン(0.31ml)を加え室温で30分攪拌後、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル(5.30mg)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、氷水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して5-ブロモ-2-(1-(3-ビリジニルメチル)-2-ビロリジニデン)アミノ)ベンゾニトリル(7.36mg)を得た。

15 蓋密閉気下、5-ブロモ-2-(1-(2-フェネチル)-2-ビロリジニデン)アミノ)ベンゾニトリル(7.36mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液を-40℃に冷却した。同温で攪拌下、リチウムジンソルビルアミド(2.0Mペブタンテトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液:1.9ml)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して被覆化合物(1.98mg)を得た。

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.00(2H, t, J=8.0Hz), 3.79(2H, t, J=8.0Hz), 5.28(2H, s), 7.55(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.90-8.10(2H, m), 8.46(1H, s),

8.54 (1H, d, J=8.0Hz), 8.85 (1H, d, J=5.8Hz), 9.05 (1H, s)

Mass (APCI+); 355 (M+H), 357

参考例 1.3

1—ベンジル—6—フルオロ—2, 3—ジヒドロ—1H—ピロロ[2, 3—b]キノリン—4—イルアミン塩酸塩

1—ベンジル—2—ピロリドン (0, 8.4 ml) のクロロホルム (3 ml) 溶液にオキシ塩化リソ (0, 5.1 ml) を加え室温で30分攪拌後、2—アミノ—5—フルオロベンゾニトリル (0, 6.5 ml) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下乾燥後、減圧下濃縮して5—フルオロ—2—(1—ベンジル—2—ピロリジニデン)アミノベンゾニトリル (1, 6.8 g)を得た。

5—フルオロ—2—(1—ベンジル—2—ピロリジニデン)アミノベンゾニトリル

(5.00 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を、-78°Cに冷却した後キサメチルジシラサンナトリウム塩 (3, 9.1 ml) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に加えた。同様で1.5分攪拌後、反応液を徐々に-20°Cまで昇温し2時間攪拌した。更に40°Cまで昇温して1.5時間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガルクロマトグラフィ (n—ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物 (5.51 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85-2.00 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=6.0Hz), 3.10-3.50 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.25-7.45 (6H, m), 7.80 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.3Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz)

Mass (APCI+); 368 (M+H), 370

参考例 1.5

1—ベンジル—7—プロモ—2, 2, 4, 5—テトラヒドロ—1H—アゼビノ[2, 3—b]キノリン—6—イルアミン塩酸塩

1—ベンジル—7—プロモ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロベンゾ[b][1, 8]ナフチリジン—5—イルアミン塩酸塩
水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) (4.40 mg) のNN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) 懸濁液にε—カプロラクタム (1, 1.3 g) を加え、

チルホルムアミド (1.0 ml) 懸濁液に2—ビペリドン (9.91 mg) を加え、室温で1.5分攪拌後、ベンジルプロミド (1, 3.1 ml) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を

シリガルクロマトグラフィ (n—ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し1—ベンジル—2—ビペリドン (1, 3.0 g)を得た。

1—ベンジル—2—ビペリドン (5.67 mg) のクロロホルム (3 ml) 溶液にオキシ塩化リソ (0, 2.9 ml) 加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して5—ブロモ—2—(1—ベンジル—2—ピペリジニデン)アミノベンゾニトリル (1, 0.5 g)を得た。

5—ブロモ—2—(1—ベンジル—2—ピペリジニデン)アミノベンゾニトリル (1, 0.1 g) をニトロベンゼン (5 ml) に溶解し、塩化亜鉛 (4.66 mg) を加えた後、1.5°Cで1時間攪拌した。冷却後20%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガルクロマトグラフィ (n—ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物 (5.51 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85-2.00 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=6.0Hz), 3.10-3.50 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.25-7.45 (6H, m), 7.80 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.3Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz)

Mass (APCI+); 368 (M+H), 370

参考例 1.6

1—ベンジル—7—プロモ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロベンゾ[b][1, 8]ナフチリジン—5—イルアミン塩酸塩
水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) (4.40 mg) のNN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) 懸濁液にε—カプロラクタム (1, 1.3 g) を加え、

225

室温で1.5分攪拌後、ベンジルプロミド(1.3ml)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中強酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製題化合物(63mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.74(2H, t, J=8.0Hz), 4.95(2H, s), 7.26-7.74(12H, m), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(1H, d, J=8.4Hz), 8.76(1H, s).

Mass (ESI+); 382 (M+H)

参考例1 6

1-ベンジル-6-(3-アセトアミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸滴し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、3-アセトアミノフェニルボロン酸(79mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残り物をシリカゲルカラム(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中強酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製題化合物(17mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.09(3H, s), 3.00(2H, t, J=8.0Hz), 3.73(2H, t, J=8.0Hz), 4.98(2H, s), 7.35-7.64(9H, m), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(2H, bs), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 8.44(1H, s).

Mass (ESI+); 409 (M+H)

参考例1 8

1-ベンジル-6-(ベンゾフラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸滴し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、ベンゾフラン-2-イルボロン酸(72mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水

226

と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残り物をシリカゲルカラム(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中強酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製題化合物(63mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.74(2H, t, J=8.0Hz), 4.95(2H, s), 7.26-7.74(12H, m), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(1H, d, J=8.4Hz), 8.76(1H, s).

Mass (ESI+); 392 (M+H)

参考例1 7

1-ベンジル-6-(3-アセトアミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸滴し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、3-アセトアミノフェニルボロン酸(79mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残り物をシリカゲルカラム(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中強酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製題化合物(17mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.09(3H, s), 3.00(2H, t, J=8.0Hz), 3.73(2H, t, J=8.0Hz), 4.98(2H, s), 7.35-7.64(9H, m), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(2H, bs), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 8.44(1H, s).

Mass (ESI+); 409 (M+H)

参考例1 8

1-ベンジル-6-(ベンゾフラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1-ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに懸滴し、Pd(PPh₃)₄(12mg)と2M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、ベンゾフラン-2-イルボロン酸(72mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90°Cで1.6時間反応した。反応液に水

ノリン-4-イアルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、 BBr_3 (1.4ml)を滴下した。室温で8時間搅拌した後、水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酚酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製造化合物(20mg)を得た。

5 ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン60mgを得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーベドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.088ml, 4-tert-ブチルベンジルブロミド0.060mlを加え、室温で40時間反応した。水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酚酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製造化合物(20mg)を得た。

10 1H -NMR(DMSO-d₆) δ: 1.27(9H, s), 2.93(2H, t, J=8.0Hz), 3.73(2H, t, J=8.0Hz), 4.87(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.48(2H, bs), 7.81(2H, s), 8.43(1H, s).

Mass (ESI+); 410(M+H)

参考例 1.9

1-(4-シアノベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩
1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、 BBr_3 (1.4ml)を滴下した。室温で8時間搅拌した後、水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酚酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製造化合物(17mg)を得た。

15 1H -NMR(DMSO-d₆) δ: 2.98(2H, t, J=8.0Hz), 3.70-3.74(8H, m), 6.42-6.54(3H, m), 7.48(2H, bs), 7.80(2H, s), 8.43(1H, s).

Mass (ESI+); 414(M+H)

参考例 2.1

ジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酚酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製造化合物(20mg)を得た。

5 1H -NMR(DMSO-d₆) δ: 3.00(2H, t, J=8.0Hz), 3.74(2H, t, J=8.0Hz), 5.06(2H, s), 7.50-7.62(4H, m), 7.82-7.90(6H, m), 8.45(1H, s).

Mass (ESI+); 379(M+H)

参考例 2.0

10 1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリオ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩
1-ベンジル-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、 BBr_3 (1.4ml)を滴下した。室温で8時間搅拌した後、水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムから精留して、6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]キノリノン50mgを得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーベドロ-1,3,2-ジアザホスホリン0.088ml, 4-tert-ブチルベンジルブロミド0.060mlを加え、室温で40時間反応した。水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酚酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して製造化合物(17mg)を得た。

15 1H -NMR(DMSO-d₆) δ: 2.98(2H, t, J=8.0Hz), 3.70-3.74(8H, m), 6.42-6.54(3H, m), 7.48(2H, bs), 7.80(2H, s), 8.43(1H, s).

Mass (ESI+); 414(M+H)

参考例 2.1

229

1—(4-メトキシベンジル)-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩
[2,3-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1—ベンジル-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(360mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、 Br_3 (1.4ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、水水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。減圧濾絞し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[2,3-b]キノリン-4-イルアミン50mgを得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-tert-ブチルイミニノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルバーベヒドロ-1,3,2-ジシアザホスホリノン0.088ml, 4-メトキシベンジルブロミド0.045mlを加え、室温で40時間反応した。水水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾絞し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的の画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を過採取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(17mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 2.95 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (2H, bs), 7.84 (2H, bs), 8.43 (1H, s).

参考例 2 2

4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン 3-塩酸塩
1) 2,2,2-トリフルオロ-1-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼビン-3-イル)-1-エタノン
2,3,4,5-テトラヒドロフラン(THF, 100 ml)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(31ml)を水浴下添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌後、1規定量塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

230

イー(ノルマルヘキサン酢酸エチル=4/1)で精製して表題化合物(25 g)を得た。

[2,3-b]キノリン-4-イルアミン(CDCl_3) δ : 2.95-3.05 (4H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

2) 4-ブロモ-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル]-1-ブタノン
2,2,2-トリフルオロ-1-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼビン-3-イル)-1-エタノン(10 g)のジクロロメタン(70 ml)溶液に4-ブロモブチルクロリド(4.8 ml)、塩化アルミニウム(8.2 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン酢酸エチル=4/1)で精製して表題化合物(6.9 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.40 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.65-3.85 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

3) 4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル]-1-ブタノン
4-ブロモ-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル]-1-ブタノン(100 mg)、1-フェニルビペラジン(0.043 ml)、炭酸カリウム(35 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 3 ml)の混合物を8°Cで2時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ノルマルヘキサン酢酸エチル=1/3)で精製して表題化合物(72 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91-2.05 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.55-2.65 (4H, m), 2.95-3.05 (6H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 6.80-6.95 (3H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

MS (APCI+): 474 (M+H)⁺

4) 4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビ

231

ン-7-イソヒドリル-1-ブタノン 3 塩酸塩

4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル]-1-ブタノン (58 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に 1M 塩酸カリウム水溶液 (0.24 mL) を加え室温で 1. 5 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノンを得た。このものを 1 種定量化水素酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (22 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.00-2.20 (2H, m), 3.10-3.40 (16H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.87 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.27 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.85 (2H, m)

MS (APCI+): 378 (M+H)

参考例 2.2 と同様にして以下の化合物を製造した。

参考例 2.3

4-[4-(1,3-ベンゾジオキオール-5-イルメチル)-1-ビペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.00-2.15 (2H, m), 3.00-3.20 (12H, m), 3.25-3.80 (10H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.75-7.85 (2H, m)

MS (ESI+): 436 (M+H)

参考例 2.4

4-(4-ベンズヒドリル-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.55 (4H, m), 2.20-2.60 (12H, m), 2.80-2.30 (8H, m), 4.21 (1H, s), 6.85-7.60 (13H, m)

MS (ESI+): 454 (M+H)

参考例 2.5
4-(4-ベンズヒドリル-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

232

ビン-7-イソヒドリル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.40-1.80 (4H, m), 3.00-3.40 (12H, m), 3.50-4.00 (9H, m), 7.00-7.80 (13H, m)

MS (ESI+): 454 (M+H)

参考例 2.6

4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.25-2.55 (10H, m), 3.90-4.00 (10H, m), 4.18 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.50 (4H, m), 7.50-7.80 (2H, m)

MS (ESI+): 504 (M+H)

参考例 2.7

4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.90-2.15 (2H, m), 2.50-3.80 (21H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.95 (6H, m)

MS (ESI+): 504 (M+H)

参考例 2.8

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-ビペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.30-2.55 (10H, m), 2.85-3.00 (10H, m), 3.45 (2H, s), 7.10-7.30 (6H, m), 7.65-7.75 (2H, m)

MS (ESI+): 426 (M+H)

参考例 2.9

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-ビペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.95-2.10 (2H, m), 3.00-3.95 (20H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76-7.85 (2H, m)

MS (APCI+): 426 (M+H)

参考例 3.0

4-[4-(1-ナフチルメチル)-1-ビペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.85-2.00 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.35-2.60 (8H, m),

2.80-3.00 (10H, m), 3.88 (2H, s), 7.14-7.19 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.65-7.90 (4H, m), 8.25-8.35 (1H, m)

MS (APCI+): 442 (M+H)

参考例 3.1

4-[4-(1-ナフチルメチル)-1-ビペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン 3塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 3.00-4.00 (22H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.75-8.15 (6H, m), 8.35-8.45 (1H, m)

MS (APCI+): 442 (M+H)

参考例 3.2

N-[2-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド 3塩酸塩

1) 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボアルデヒド無水酢酸 (18m l) をギ酸 (54m l) に添加し、室温で1時間攪拌した。この混合物に 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (9.5g) の酢酸エチル (5m l) を氷冷下滴下注入した。室温で30分攪拌後、溶媒を減圧下濃縮した。

残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮して表題化合物 (9. 3.7g) を得た。

化合物

20 (9. 3.7g) を得た。

参考例 3.3

N-[2-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボン酸 (1.0g) の濃塩酸 (50m l) 溶液を100°Cで12時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた固体をろ取し、水、エーテルで順次洗浄して表題化合物 (990m g)を得た。

カルボン酸

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.85-3.00 (4H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 8.15 (1H, s)

2) 7-アセチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボアルデヒド (4.50g) と 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボアルデヒド (2.01m l) のジクロロエタン (2.5m l) 溶液に塩化アルミニウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、

ニウム (12.0g) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して表題化合物 (3.26g) を得た。

6 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.60 (3H, s), 2.90-3.05 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 8.16 (1H, s)

3) 3-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボン酸水酸化ナトリウム (4.78g) の水溶液 (70m l) を7-アセチル-1,2,4,5-テト

ラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボアルデヒド (3.24g) のジオキサン (50m l) 溶液を加えた後、炭素 (2.31m l) を氷冷下滴下した。反応混合物を氷冷下30分攪拌後、アセトンを加えて反応を停止した。溶媒を減圧下濃縮後、水酸化ナトリウムで抽出し、抽出液に5%規定塩酸を加えた。析出した結晶をろ取し、水、エーテルで順次洗浄して表題化合物 (2.11g) を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.85-3.00 (4H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J=2.2, 7.6Hz), 7.72-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, s)

4) 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボン酸3-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボン酸 (1.0g) の濃塩酸 (50m l) 溶液を100°Cで12時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた固体をろ取し、水、エーテルで順次洗浄して表題化合物 (990m g)を得た。

11 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.18 (4H, m), 3.46 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.78 (1H, s)

5) 3-(tert-ブキシカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-

カルボン酸 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボン酸 (300mg) を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.64m l) 、水 (2. 6ml) 、テトラヒドロフラン (2. 5ml) に溶解後、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.33m l) を加え、室温で2時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下濃縮後、水層を5%硫酸水素カリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、

235

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮して表題化合物 (344mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.95-3.00 (4H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.4Hz)

6) tert-ブチル 7-[{[2-(4-ベンジルペラジン-1-イル)エチル]アミノ}カルボニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼビン-3-カルボキシレート

シアノリン酸ジエチル (0.086m l) を3-(tert-ブチジカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-カルボン酸 (160mg)、2-(4-ベンジルペラジン-1-イル)エチルアミン (124mg)、トリエチルアミン (0.079m l) の DMF (5m l) 溶液に加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水で希釈した。酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して表題化合物 (199mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.50-2.65 (8H, m), 2.69 (2H, t, J=6.0Hz), 2.90-3.00 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.45-3.60 (6H, m), 6.81 (1H, m), 7.15-7.35 (6H, m), 7.45-7.60 (2H, m)

MS (ESI+): 493 (M+H)

7) N-[2-(4-ベンジルペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-カルボキサミド 3-塩酸塩

tert-ブチル 7-[{[2-(4-ベンジルペラジン-1-イル)エチル]アミノ}カルボニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼビン-3-カルボキシレート (199mg) を1規定強化水素酸エチル溶液で処理して目的化合物 (126mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-4.00 (20H, m), 4.35 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.84 (1H, m)

MS (ESI+): 393 (M+H)

参考例3 2と同様にして参考例3 3～3 9の化合物を製造した。

参考例3 3

N-[2-(4-ベンズヒドリルペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-8-カルボキサミド 3-塩酸塩

236

ベンズアゼビン-7-カルボキサミド 3-塩酸塩
収量 : 2.3 8 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-4.00 (21H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.60-7.90 (5H, m), 8.89 (1H, m)

MS (APCI+): 4 6 9 (M+H)

参考例3 4

N-[2-(4-クロロベンジル)ペラジン-1-イル]エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-カルボキサミド 3-塩酸塩
収量 : 1.9 8 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-4.00 (20H, m), 4.31 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=7.8Hz), 7.45-7.80 (6H, m), 8.85 (1H, m)

MS (APCI+): 4 2 7 (M+H)

参考例3 5

N-[2-(4-フルオロフェニル)メチル]ペラジン-1-イルエチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-カルボキサミド 3-塩酸塩
収量 : 1.4 8 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-3.45 (16H, m), 3.50-3.80 (5H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.50-8.00 (6H, m), 8.90 (1H, m)

MS (APCI+): 5 0 5 (M+H)

参考例3 6

N-[2-(4-ベンジルペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼビン-8-カルボキサミド 3-塩酸塩
収量 : 1.3 9 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.20 (18H, m), 4.37 (2H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 8.95 (1H, m)

MS (ESI+): 3 9 3 (M+H)

参考例3 7

N-[2-(4-ベンズヒドリルペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼビン-8-カルボキサミド 3-塩酸塩

収量：2.01 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75-1.95 (2H, m), 2.95-4.20 (18H, m), 4.35 (1H, s),

7.30-7.45 (7H, m), 7.60-8.00 (6H, m), 8.97 (1H, m)

MS (ESI+): 469 (M+H)

参考例 3.8

N-[2-[4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル]エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩
収量：2.05 mg¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.00 (18H, m), 4.36 (2H, s),
7.36 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H,
d, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.94 (1H, m)
MS (ESI+): 427 (M+H)

参考例 3.9

N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)メチル]ビペラジン-1-イル]エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩
収量：3.25 mg¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.50 (19H, m), 7.20-7.40 (6H,
m), 7.60-8.10 (6H, m), 8.97 (1H, m)
MS (ESI+): 505 (M+H)

参考例 4.0

2-ベンジル-N-[2-[4-(4-フルオロフェニル)メチル]ビペラジン-1-イル]エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩
参考例 3.2 の 1) ～4) に記載した方法と同様にして合成した2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (200 mg) とベンジルブロミド (O.
23 m¹) 塩酸カリウム (267 mg) 、DMF (10 mL) の混合物を室温で2

4時間搅拌後、水で希釈した。水層を酢酸エチルで洗浄して、1.規定塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を減圧下濃縮すると2-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (89 mg) が得られた。このものから、ドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (89 mg) が得られた。

参考例 3.2 の 6) ～7) に記載した方法と同様にして表題化合物 (104 mg) を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.85-2.05 (2H, m), 3.00-4.70 (2H, m), 7.23 (4H, m),
7.35-7.50 (4H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.97 (1H, m)

MS (ESI+): 595 (M+H)

参考例 4.1

N-[2-(4-ベンズヒドリル)ビペラジン-1-イル]エチル-N-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩
2-(4-ベンズヒドリル)ビペラジン-1-イル)エチルアミン (275 mg) 、ベンズア

ルヒド (0.15 mL) 、モレキュラーシーブ (1 g) およびメタノール (5 mL) の混合物を室温で2時間搅拌した。モレキュラーシーブをろ去後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣のメタノール-THF (3 : 2 : 5 mL) 溶液に、テトラヒドロボル酸ナトリウム (56 mg) を加え、室温で17時間搅拌した。溶媒を減圧下濃縮後、残渣に食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮すると N-[2-

(4-ベンズヒドリル)ビペラジン-1-イル]エチル-N-ベンジルアミン (245 mg) が得られた。このものから、参考例 3.2 の 6) ～7) に記載した方法と同様にして表題化合物 (154 mg) を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.90-4.00 (2H, m), 4.58 (2H, m), 7.10-7.50 (12H, m),
7.50-7.90 (3H, m),
MS (ESI+): 559 (M+H)

参考例 4.2

N-ベンジル-N-[2-[4-(4-クロロベンジル)ビペラジン-1-イル]エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド 3塩酸塩
参考例 4.1 と同様にして製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-3.80 (20H, m), 4.37 (2H, m), 4.59 (2H, m), 7.10-7.50 (6H, m), 7.53 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.0 Hz)
MS (ESI+): 517 (M+H)

参考例 4.3

239

240

3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド 3 塩酸塩
1) 7-ニトロ-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン

5 3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン (500 mg) の硫酸 (3m l) 溶液に氷冷下硝酸カリウム (229m g) を加えた。氷冷下 3 時間攪拌後、氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して表題化合物 (295 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.05-3.15 (4H, m), 3.70-3.86 (4H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 8.02-8.10 (2H, m)

MS (APCI+): 287 (M+H)

2) 3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-アミン
7-ニトロ-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン (100m g)、塩化ズズ(II) 2水和物 (3.91 m g) およびUDMF (2m l) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。水で精析後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和直郵水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮すると表題化合物 (85m g) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.00 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 6.45-6.52 (2H, m), 6.85-6.98 (1H, m)

MS (APCI+): 259 (M+H)

3) 3-(ベンジルビペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-アミド]プロピオナミド
シノリノン酸ジエチル (0.050m l) を3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-アミン (77m g)、3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)プロピオナミド (3m l) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌後、水で希釈した。

25 3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド
3-ノリノン酸ジエチル (0.050m l) を3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-アミン (105m g)、トリエチレアミン (0.137m l) の DMF (3m l) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌後、水で希釈した。

酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製して表題化合物 (71mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40-2.80 (12H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.95 (2H, s), 3.65-3.85 (4H, m), 7.00-7.50 (8H, m)

MS (APCI+): 489 (M+H)

4) 3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド
3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル]プロピオナミド (64 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 1M 酸酸カリウム水溶液 (0.39 ml) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (31 m g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35-2.80 (12H, m), 2.85-3.00 (8H, m), 3.51 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.35 (7H, m)

MS (APCI+): 393 (M+H)

5) 3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド 3 塩酸塩
3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド (27m g) を 1 規定塩化水素酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (4.0 mg)を得た。

MS (APCI+): 393 (M+H)

参考例 4.3 と同様にして参考例 4.4 および 4.5 の化合物を製造した。

参考例 4.4

3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド
3-ノリノン酸ジエチル (0.050m l) を3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-アミド (24 mg) と 3-ノリノン酸 (24 mg) の DMF (1.4ml) 中で室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して残渣を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.80-3.80 (21H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 10.30 (1H,

η_η : 2.4 mg

m)
MS (ESI+): 469 (M+H)

参考例 4.5

3-[4-(4-クロロベンジル)ペラジン-1-イル]N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド 3塩酸塩
収量 : 7.3 mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.80-4.00 (20H, m), 4.33 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 10.36 (1H, m)

MS (ESI+): 427 (M+H)

参考例 4.6

3-[[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル]N-[2-(1-ビロリジニル)エチル]3-カルボキサミド
1) 3-プロモ-2-(1-ビロリジニル)エチルカルボキサミド

3-プロモ安息香酸 (6.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF; 60 ml) 溶液に、1-(2-アミノエチル)ビロリジン (4.34 g)、ジアノリン酸ジエチル (6.57 ml) およびトリエチルアミン (10.4 ml) を加え室温で 16 時間搅拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、目的化合物 (6.31 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.45-3.60 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.60 (1H, dm, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, dm, 8.0 Hz), 7.93 (1H, t, J=1.6 Hz).

2) 3-カルミル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.35 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.40 (4H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.76 (1H, dm, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, dm, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, dm, 8.0 Hz), 8.09 (1H, dm, J=8.0 Hz), 8.25 (1H, bs), 8.40 (1H, bs), 8.41 (1H, m), 10.10 (1H, s).

3-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル]N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
3-カルボミル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
10 (3.81 g) のメタノール (50 ml) 溶液に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (2.37 g) およびモレキューシーブス 3A (4.0 g) を加えた後、室温で 1.5 時間搅拌した。反応混合物をドライドロブラン (THF) で希釈した後、モレキュラーシーブスをろ去り、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール-THF (1 : 1) の混合溶媒 (100 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.89 g) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間搅拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、目的化合物 (3.71 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.85-3.00 (4H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s).

4) 3-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル][1,1'-ビフェニル]-2-プロペノイル]アミノメチル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
25 3-プロモ-2-(1-ビロリジニル)エチルカルボキサミド (6.31 g) のトルエン (60 ml) 溶液にペラジウムテトラキストリフェニルホスファイン (735 mg) および 2M 塩酸ナトリウム水溶液 (21.2 ml) を加え、さらに 3-カルミルカルボン酸 (3.49 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加えて 90°C で 15 時間搅拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で

243

搅拌した。減圧下溶液を留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=9.8/2）で精製して目的化合物（284 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.10-7.90 (16H, m), 8.05 (1H, s).

MS (APCI+): 637 (M+H)

参考例 4.7

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ]メチル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド]塩酸塩}

塩酸塩

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ]メチル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド] (200 mg) を 4 規定塩化水素酸エチル溶液で処理して目的化合物 (198 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.10 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 4.73 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.25 (1H, s), 9.03 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₁₈H₂₀N₄O₄S · HCl · 1.5H₂O) :

計算値、C: 63.46; H: 6.33; N: 8.00; Cl: 5.08

実験値、C: 63.65; H: 6.51; N: 7.86; Cl: 5.25

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-カルボキサミド]チル)-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド]

参考例 4.6 と同様にして目的化合物 (277 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.76-1.85 (8H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.60-2.95 (4H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 4.62 (2H, s), 7.05-7.95 (18H, m), 8.13 (1H, s), 8.71 (1H, m).

244

MS (ESI+): 653 (M+H)

参考例 4.9

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド]塩酸塩

参考例 4.7 と同様にして目的化合物 (185 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75-2.10 (8H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.23 (1H, s), 9.02 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₂₀H₂₄N₄O₄S · HCl · H₂O) :

計算値、C: 64.53; H: 6.70; N: 7.92; Cl: 5.01

実験値、C: 64.39; H: 6.82; N: 7.86; Cl: 5.20

参考例 5.0

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ]メチル-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド]

塩酸塩

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド]

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-カルボキサミド]メチル)-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド] (506 mg) の DMF (10 ml) 溶液にビリジン (0.16 ml) およびベンジルオキシアセチルクロリド (0.16 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9.8/2) で精製して目的化合物 (257 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (4H, m), 2.60-2.80 (6H, m), 3.20-3.40 (8H, m), 4.17 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.20-7.90 (18H, m).

MS (ESI+): 655 (M+H)

参考例 5.1

3'·{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(3-フェニル-2-プロペノイル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ビロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド] 塩酸

245

参考例 4.7 と同様にして目的化合物 (155 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80-2.10 (4H, m), 2.80-3.15 (6H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₉, H₁₄, N₄O₆S · HCl · 1.5H₂O) :

計算値、C: 61.87; H: 6.46; N: 7.80; Cl: 4.94

実験値、C: 61.76; H: 6.31; N: 7.73; Cl: 5.25

実施例 1

行動量の測定

Wistar雄性ラット (9週令) をペントバルビタール麻酔下で側脳室 (AP: +8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) にガイドカニューレ (AG-8、エイコム社) を挿入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。回復期間中は、毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。

実験前日からラットを行動量測定装置に入れ、馴化させた。無麻酔、無拘束下でガイドカニューレにマイクロインジェクションカニューレを取り付け、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解させたポリペプチド (配列番号 : 9) (10 nmol) またはPBSのみを5 μl/minで2分間投与した。その後に行動量測定装置 (Supermax、宮町機械) にラットを戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を測定した (図 1)。

ラットを行動量測定装置に馴化させた後に脳室内投与を行うと、投与に伴うハンドリングが刺激になり、一過的に自発的行動量が増加し、その後急速に減少する。この条件下で配列番号 : 9で溶解させたポリペプチド (10 nmol) を投与すると、その後にコントロールに比して自発的行動量の減少傾向が認められ、その後に行動量の増加が認められた。立ち上がり行動回数についても自発的行動量と同様な作用が認められた。

実施例 2

行動量の測定

Wistar雄性ラット (9週令) の側脳室 (AP:8.1 mm, L: 1.8 mm, H: 7.1 mm) にペントバルビタール麻酔下でガイドカニューレ (AG-8、エイコム社)

246

を挿入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。回復期間中、毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。

実験前日からラットを行動量測定装置に入れ、馴化させた。無麻酔、無拘束下でガイドカニューレにマイクロインジェクションカニューレを取り付け、PBS に溶解させたポリペプチド (配列番号 : 9) (1 nmol) またはPBSのみを10 μl (5 μl/minで2分間) 投与した。その後にラットを行動量測定装置 (Supermax、宮町機械) に戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を測定した (図 2)。

配列番号 : 9で溶解させたポリペプチド (1 nmol) を投与すると、投与直後から行動量の増加が認められた。しかし10 nmol投与時に認められた一過性の行動量の抑制は認められなかった。このことから、配列番号 : 9で溶解させたポリペプチドは高用量で行動量抑制作用を示すことがわかった。

実施例 3

行動量の測定

配列番号 : 9 (8週令) をペントバルビタールで麻酔し、脳定位固定装置に固定した。ガイドカニューレ (AG-8、エイコム社) を側脳室 (AP: +8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) に挿入した。1週間以上回復させてから実験に供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。

ガイドカニューレが挿入されたラットを行動量測定装置 (Supermax、宮町機械) に入れ、一過麻酔させた。行動量測定装置よりラットを出し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解させたポリペプチド (配列番号 : 9) (1 nmolまたは10 nmol) またはPBSのみを2.5 μl/minの速度で4分間、側脳室に投与した。投与直後に測定装置にラットを戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を測定した。ポリペプチド (配列番号 : 9) 10 nmolをラットの側脳室に投与すると投与直後に行動量および立ち上がり行動回数の低下が認められた (図 3)。これらの行動変化は10分程度持続した。また、この一過的な行動量の低下に引き続き、行動量の増加が認められた (図 3)。行動量の増加は1時間程度持続した。投与から90分までの累積的な行動量は有意に増加した (PBS: 1612.7 ± 130.4 counts/90

247

min, n=27; ポリペプチド (配列番号 : 9) 10 nmol : 2759.3 *± 422.5 counts/90 min, n=10, *p < 0.05, Dunnett)。立ち上がり行動の回数は有意ではないものの増加傾向が認められた (PBS: 35.1 ± 3.8 times/90 min, ポリペプチド (配列番号 : 9) 10 nmol : 51.0 ± 13.4 times/90 min)。

5 ポリペプチド (配列番号 : 9) 1 nmolを投与したときには10 nmol投与直後に認めた行動量の低下は消失し、投与直後より行動量は有意な増加が認められた (図 3)。投与直後から90分後までの累積的な行動量は有意な増加を示した (PBS: 1612.7±130.4 counts/90 min, ポリペプチド (配列番号 : 9) 1 nmol : 3741.0**± 378.5 counts/90 min, n=9, **p < 0.01, Dunnett)。立ち上がり行動の回数も有意な増加を示した (PBS: 35.1 ± 3.8 times/90 min, ポリペプチド (配列番号 : 9) 1 nmol : 76.3**± 12.5 times/90 min, **p < 0.01, Dunnett)。

実施例 4

行動量の測定

15 Wistar雄性ラット (8週令) をベントバルビタールで麻酔し、固定位固定装置に固定した。ガイドカニューレ (AG-8、エイコム社) を側臍室 (AP: +8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) に挿入した。1週間以上回復させてから実験に供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。

20 カニューレが挿入されたラットを行動量測定装置 (Supernex、室町機械) に入れ、一斉刷化させた。行動量測定装置よりラットを出し、シアゼバム (1 mg/kg) を皮下投与した。1時間後にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解させたポリペプチド (配列番号 : 9) (10 nmol)またはPACAP38 (3 nmol)を2.5 μ l/minの流速で4分間、側臍室に投与した。投与直後に測定装置にラットを戻し、自発的行動量およびを測定した (図 4)。

25 ポリペプチド (配列番号 : 9) による行動量の増加はシアゼバムにより有意に抑制されるが、行動増加作用を有することが知られているPACAP38による行動量の増加はシアゼバムの影響を受けない (図 4)。これらの結果より、ポリペプチド (配列番号 : 9) によりストレスの増強がもたらされている可能性が示唆さ

248

れる。

実施例 5

高架十字迷路試験
Wistar雄性ラット (9週令) をベントバルビタール麻酔下で側臍室にガイドカニューレを挿入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。ラットに10 nmolの配列番号 : 9で表わされるポリペプチドまたはPBSを投与 (側臍室内投与) した30分後に萬架式十字迷路 (長さが25cm、幅8cmの4本のアームが十字型に配置されたアクリル製の迷路、十字迷路の対向する2本のアームには壁を設置しなかった (オーブンアーム)) (図 5) に乗せ、5分間のopenおよびclosed armへの進入回数、open armの滞在時間を測定した。結果を図 6に示す。

実施例 6

高架十字迷路試験

15 長さが25cm、幅8cmの4本のアームが十字型に配置されたアクリル製の迷路 (萬架式十字迷路) を低照明 (0.5 lux) の防音室に設置した。萬架式十字迷路の対向する2本のアームには壁を設置した (クローズドアーム) 。残りの2本には壁を設置しなかった (オープンアーム) 。迷路は床より25cm高く設置した (図 5)。

16 C57BL/6Nマウスを測定室に飼育させた後にエーテル麻酔下で2段針 (松木製作所) を用いて、側臍室内にポリペプチド (配列番号 : 9) (1 nmolまたは3 nmol)を含むPBSまたはPBSのみを5 μ l投与した。投与30分後に萬架式十字迷路にマウスを乗せ、5分間の各アームへの進入回数およびオープンアームでの滞在時間を測定した。結果を表 1に示す。

表 1

25

ポリペプチド (配列番号 : 9) (nmol)	(オープンアームへの進入回数) / (オープンアームへの進入回数+ク ローズドアームへの進入回数) n(個体数)
0	0.134±0.021 20
1	0.131±0.009 20

249

3	0.065±0.018*	20
---	--------------	----

*p<0.05, Dunnett

ポリペプチド（配列番号：9）の投与により、オーブンアームの選択率は減少した。

実施例 7

ホールボード試験

底部に直径3.8cmの穴を4個開けた塩化ビニール製の箱をホールボードとして用いた。ホールボード上で行動量はスーパーメックスセンサー（富町機械）で測定した。のぞき込み回数の測定には穴の直下に設置したMRS-110RX infrared-scanning sensors（富町機械）を用いた。C57BL/6Nマウスを測定室に馴化させた後にエーテル麻酔下で2段針（松本製作所）を用いて、側脳室内にポリペプチド（配列番号：9）(0.1 nmol, 0.3 nmolまたは3 nmol)を含むPBSまたはPBSのみを5μl投与した。投与30分後にはマウスをホールボードの中央に置き、5分間の行動量、およびのぞき込み回数を測定した。結果を図7に示す。

ポリペプチド（配列番号：9）の投与による行動量の変化は認められないと、のぞき込み回数は有意に減少した。これらの結果よりポリペプチド（配列番号：9）が脳内において不安に関する可能性が示唆される。

実施例 8

行動量の測定

Wistar雄性ラット（8週令）をベンタバールで麻酔し、固定位固定装置に固定した。ガイドカニューレ（AG-8、エイコム社）を側脳室（AP: +8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm）に挿入した。1週間に上回復させてから実験に供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に溶解させたポリペプチド（配列番号：9）(10 nmol)または不安・ストレス惹起作用があることが知られているCRF(1 nmol)、あるいはPBSのみを2.5 μl/minの流速で4分間、側脳室に投与した。投与15分後に断頭し、血液を採取した。血漿中のACTHをradioimmunoassay system (ユ

250

カ・メディアス社)で測定した。結果を図8に示す。

産業上の利用可能性

本発明のポリペプチドをコードするDNA、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質は、抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖症などの医薬の開発、組換え型レセプタータンパク質の発現系を用いたレセプター結合アッセイ系の開発と医薬品候補化合物のスクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。
本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質は不安の局地作用に関与していることから、本発明のポリペプチドを用いるスクリーニング方法により得られる、該ポリペプチドとSENRとの結合性を変化させる化合物は、医薬として有用であり、SENRアゴニストは、たとえば注意欠陥障害、ナルコレプシーなどの疾患の治療・予防剤として用いることができ、SENRアンタゴニストは、たとえば不安、うつ病、不眠症、精神分裂症、恐怖症などの疾患の治療・予防剤として用いることができる。

配列表フリーテキスト

配列番号：1
配列に関する他の情報：第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2
配列に関する他の情報：第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：9
配列に関する他の情報：第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：20
配列に関する他の情報：第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：25
配列に関する他の情報：第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：10
配列に関する他の情報：第5番目および第10番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

251

配列番号：1 8

配列に関する他の情報：第11番目および第16番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：1 9

配列に関する他の情報：第8番目および第13番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2 4

配列に関する他の情報：第11番目および第16番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2 6

配列に関する他の情報：第14番目および第19番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2 7

配列に関する他の情報：第18番目および第23番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2 8

配列に関する他の情報：第14番目および第19番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。
配列に関する他の情報：第14番目および第19番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

配列番号：2 9

配列に関する他の情報：第18番目および第23番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

請求の範囲

252

1. 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
2. 実質的に同一のアミノ酸配列が配列番号：2、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：1 8、配列番号：1 9、配列番号：2 4、配列番号：2 6、配列番号：2 7、配列番号：2 8または配列番号：2 9で表されるアミノ酸配列である請求項1記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
3. 請求項1記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAを含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
4. DNAが配列番号：1 2、配列番号：1 3、配列番号：3 4、配列番号：2 0、配列番号：2 1、配列番号：2 5、配列番号：3 0、配列番号：3 1、配列番号：3 2または配列番号：3 3で表される塩基配列を含有するDNAである請求項3記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
5. 請求項1記載のポリペプチドの前駆体タンパク質もしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
6. 配列番号：7、配列番号：8、配列番号：1 4、配列番号：1 7または配列番号：2 3で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有する請求項5記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。
7. 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を用いることを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング方法。
8. 配列番号：1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたは

253

はその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を含有してなる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩の塩クリーニング用キット。

5 9. 請求項7記載のスクリーニング方法または請求項8記載のスクリーニング用キットを用いて得られる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩。

10 10. 請求項9記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

11. 請求項1記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いることを特徴とする、注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

12. 請求項1記載のポリペプチドまたは請求項5記載の前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

13. 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

14. 請求項1記載のポリペプチドまたは請求項5記載の前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

15. 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

16. 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

254

に対する抗体を含有することを特徴とする注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断剤。

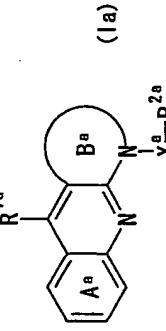
17. 配列番号：3～4で表される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(S NPs)を含有してなる診断剤。

18. 配列番号：3～4で表される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(S NPs)を解釈することを特徴とする注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断方法。

19. GPR1.4アゴニストからなる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤。

20. GPR1.4アントゴニストからなる抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

21. GPR1.4アントゴニストが、式(1a)：

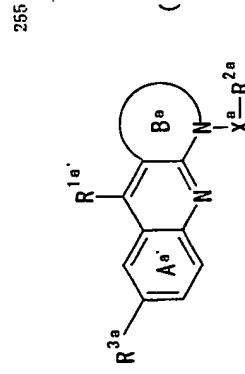


16

[式中、A^a・B^a・R^{1a}・R^{2a}：いずれもよいベンゼン環を、B^a・R^{1a}は置換されていてもよい5～8員環を、X^a・R^{2a}は直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1a}・R^{2a}は置換されていてもよいアミノ基を、R^{1a}・R^{2a}は置換されていてもよい環状基を示す] で表される化合物またはその塩である請求項20記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

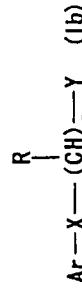
22. GPR1.4アントゴニストが、式(11a)：

23. 配列番号：3または配列番号：11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。



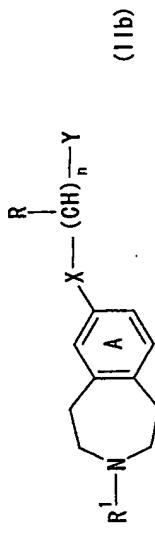
[式中、A'は置換基R^{3a}以外にさらに置換基を有しているもよいベンゼン環を、B'は置換基R^{3a}を示し、X'は直鎖部分の原子数が1～4の2価の基を、R^{1a}は置換されたアミノ基を、R^{2a}は置換されたアミノ基を、R^{3a}は置換されたアミノ基またはよい炭化水素基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式R^{4a}-Y^aで表される基（式中、Y^aは酸素原子または酸化されていてもよい炭黄原子を、R^{4a}は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す]で表される化合物またはその塩である請求項20記載の抗不安、抗うつ、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

2.3. GPR14アンタゴニストが、式(I 1b)：



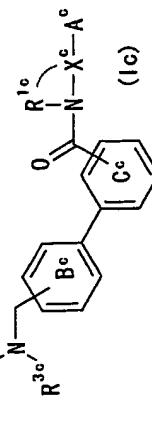
[式中、Arは置換されていてもよいアリール基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示す。Rは水素原子またはよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはArまたはAr'の置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。]で表される化合物またはその塩である請求項20記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

2.4. GPR14アンタゴニストが、式(I 1b)：



[式中、R^{1a}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示す。Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA環またはA環の置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で表される化合物またはその塩である請求項20記載もしくは抗恐怖剤。

2.5. GPR14アンタゴニストが、式(I 1c)：



[式中、R^{1a}は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、X^cは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R^{2a}およびX^cは結合して環を形成していてもよく、A^cは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R^{2a}は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{3a}は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B^c環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩である請求項20

記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

26. 哺乳動物に対して、GRP1 4アゴニストの有効量を投与することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレプシーシー予防・治療方法。

27. 注意欠陥障害もしくはナルコレプシーシー予防・治療剤を製造するためのGPR1 4アゴニストの使用。

28. 哺乳動物に対して、GPR1 4アントゴニストの有効量を投与することを特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療方法。

29. 不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療剤を製造するためのGPR1 4アントゴニストの使用。

図1

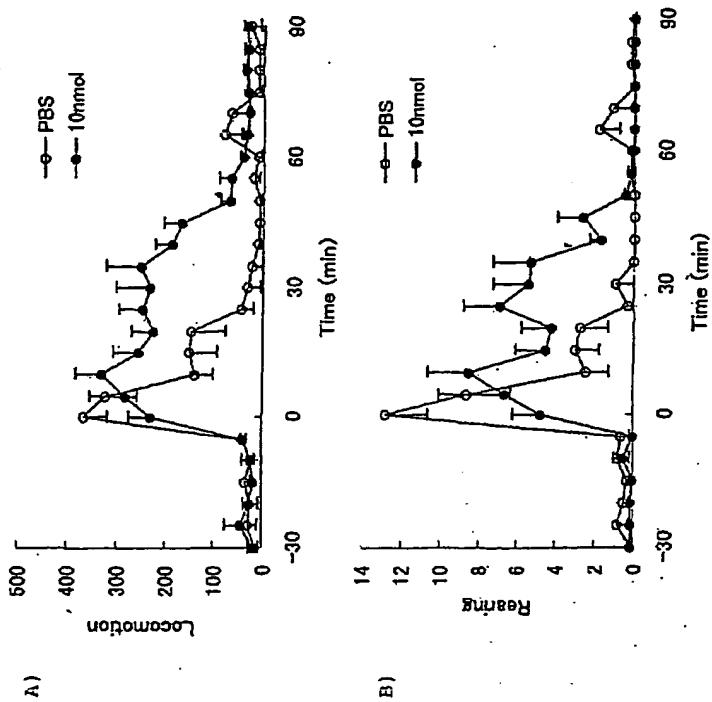
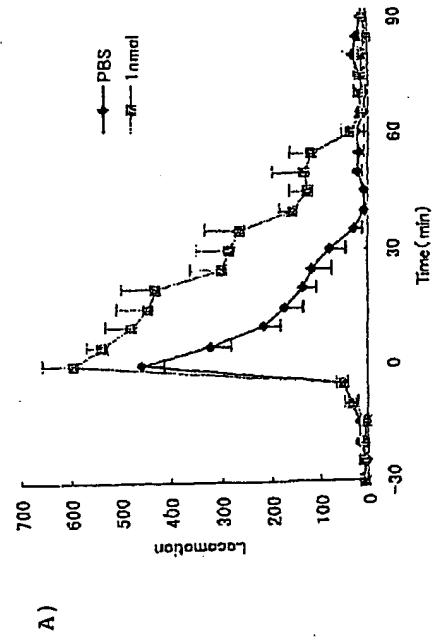
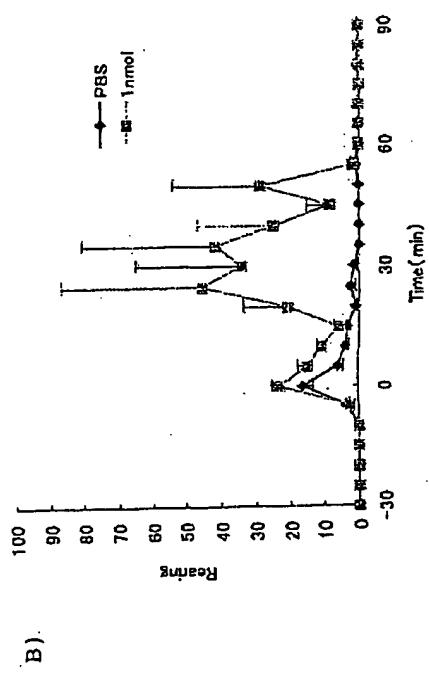
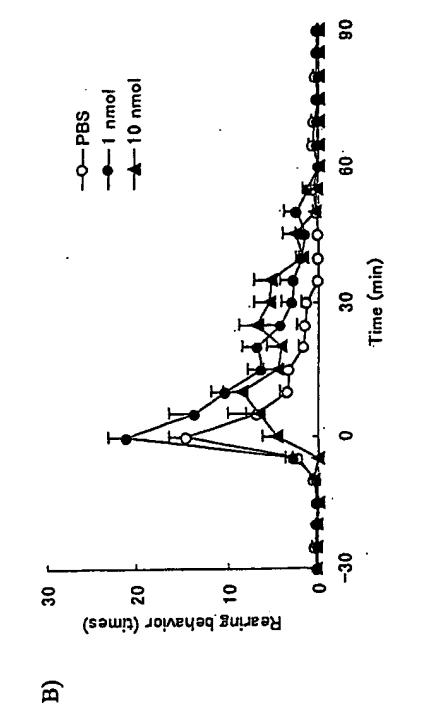
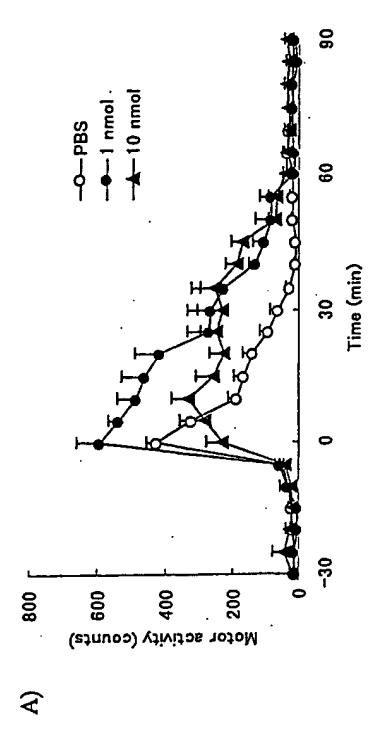
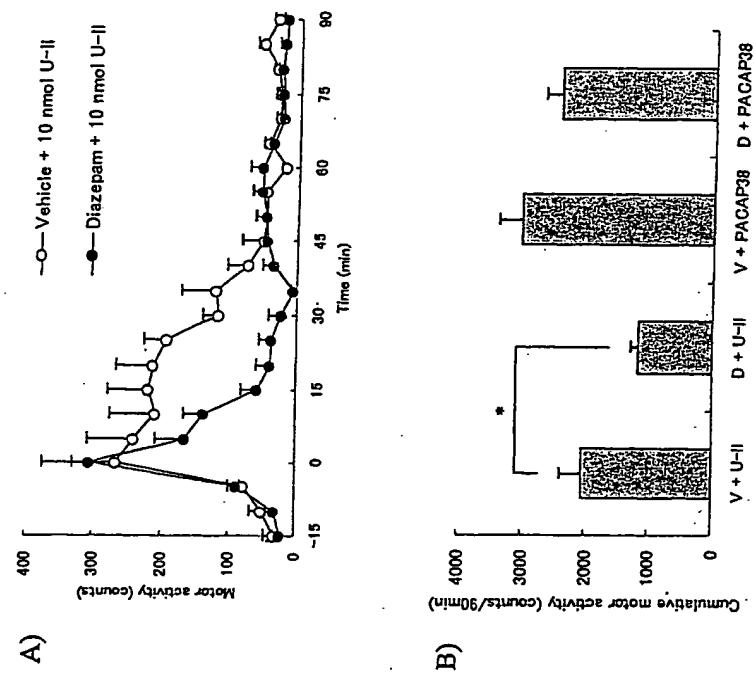


図 2
2/8図 3
3/8

4/8

图 4



5/8

图 5

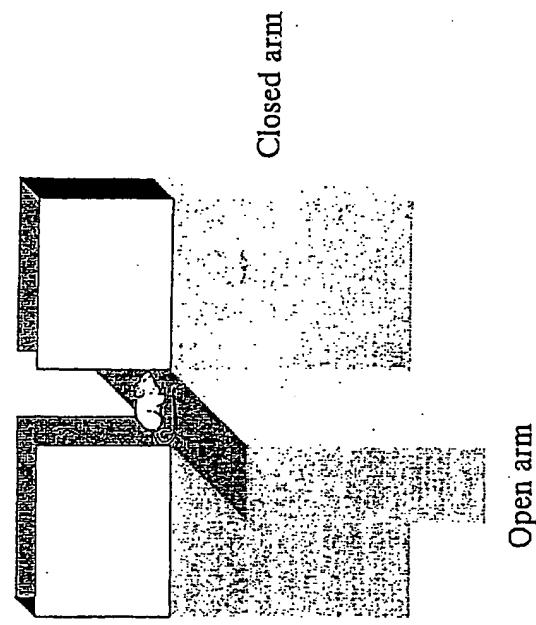
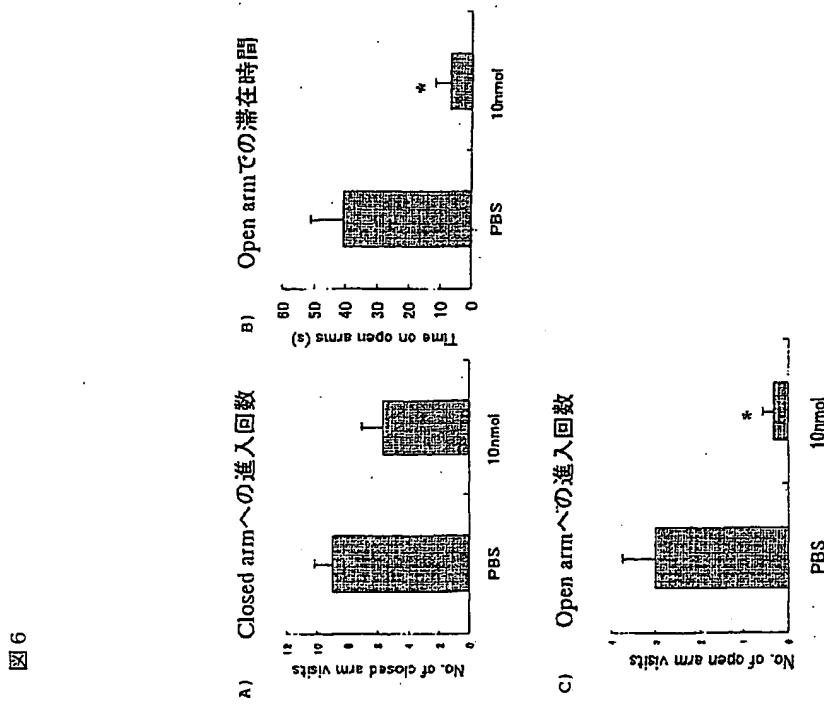


図 6



7/8

図 7

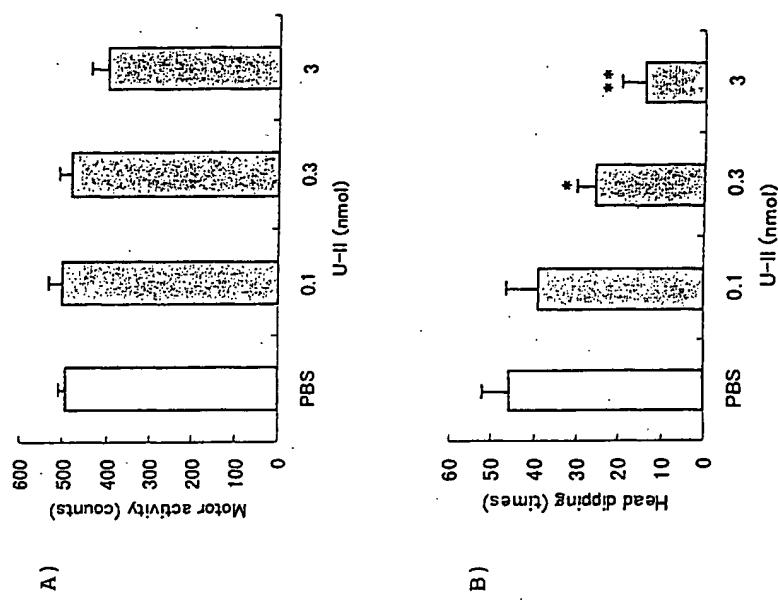
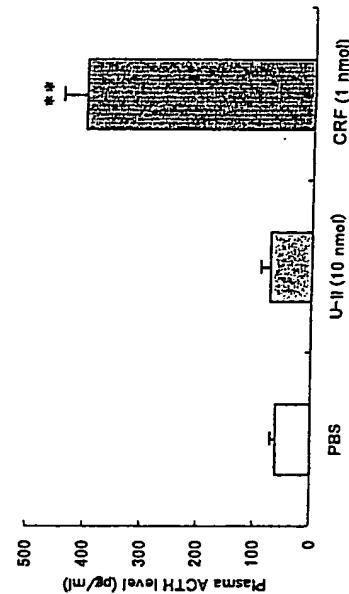


FIG. 8

Sequence Listing

1/19



<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Polypeptide and Its Use

6

<130> 662731

<150> JP 2000-247968

<161> 2000-08-10

10

<160> 34

<210> 1

<211> 12

<212> PCT

<213> Pig

<223> The 6th cystein residue binds with the 11th cystein residue to form a intra-molecular disulfide-bond.

20

<400> 1

Gly Pro Thr Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val
1 5 10 12

<210> 2

<211> 12

<212> PCT

<213> Pig

6/19

aaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaa aa

522

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Pig

<400> 8

Met Ser Lys Leu Val Pro Cys Leu Leu Gly Cys Leu Gly Leu

1 5 10 15

<400> 9

Leu Phe Ala Leu Pro Asp Ser Arg Lys Glu Pro Leu Pro Phe

5 20 25 30

<400> 10

Ser Asp Ala Gly Met Asp Ile Phe Tyr Pro Arg Gly Glu Met Arg Lys

35 40 45

<400> 11

Ala Phe Ser Gly Glu Asp Pro Asn Ile Phe Leu Ser His Leu Leu Ala

10 50 55 60

<400> 12

Arg Ile Lys Lys Pro Tyr Lys Lys Arg Gly Pro Pro Ser Glu Cys Phe

65 70 75 80

<210> 13

Trp Lys Tyr Cys Val

85

<211> 14

Ser Ala Pro Glu Asp Val Arg Ser Ala Trp Asp Glu Ile Glu Arg Ala

20 25 30

<212> PRT

35 40 45

<213> Bovine

50 55 60

<210> 15

Ser Leu Gln Met Leu Pro Glu Thr Pro Gly Ala Glu Ala Gly Glu

15

<211> 16

Asp Leu Arg Glu Ala Asp Ala Gly Met Asp Ile Phe Tyr Pro Arg Gly

65 70 75 80

<212> PRT

Glu Met Arg Lys Ala Phe Ser Gly Gln Asp Pro Asn Ile Phe Leu Ser

85 90 95

<213> 20

His Leu Leu Ala Arg Ile Lys Lys Pro Tyr Lys Arg Gly Pro Pro

100 105 110

<210> 21

Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

115 120

<211> 22

Gly Pro Ser Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

25 1 5 10 12

<212> PRT

<213> Pig

7/19

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

WO 02/14513 PCT/JP01/06899

8/19

<213> Human

<223> The 5th cysteine residue binds with the 10th cysteine residue to form an intra-molecular disulfide-bond.

5 <400> 10

Glu Thr Pro Asp Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

1 6 10 11

10 <210> 11

<211> 389

<212> PRF

<213> Human

15 <400> 11

Met Ala Leu Thr Pro Glu Ser Pro Ser Pro Ser Phe Pro Gly Leu Ala Ala

1 5 10 15

Thr Gly Ser Val Pro Glu Pro Pro Gly Pro Asn Ala Thr Leu

20 25 30

Asn Ser Ser Trp Ala Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Leu Glu Asp Leu

35 40 45

Val Ala Thr Gly Thr Ile Gly Thr Leu Leu Ser Ala Met Gly Val Val

50 55 60

Gly Val Val Gly Asn Ala Tyr Thr Leu Val Thr Cys Arg Ser Leu

65 70 75 80

Arg Ala Val Ala Ser Met Tyr Val Val Asn Leu Ala Leu Ala

85 90 95

Asp Leu Leu Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Val Ala Thr Tyr Val

100 105 110

9/19

Thr Lys Glu Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Leu Phe Gly

115 120 125

Leu Asp Phe Leu Thr Met His Ala Ser Ile Phe Thr Leu Thr Val Met

130 135 140

Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Glu

145 150 155

Arg Pro Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Ala Leu Gly Thr Trp Leu Leu

165 170 175

Ala Leu Leu Thr Leu Pro Val Met Leu Ala Met Arg Leu Val Arg

180 185 190

Arg Gly Pro Lys Ser Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His

195 200 205

Arg Ala Tyr Leu Thr Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ile Ala Gly Pro Gly

210 215 220

Leu Leu Ile Gly Leu Leu Tyr Ala Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Arg Arg

225 230 235

Ser Glu Arg Ala Ser Phe Lys Arg Ala Arg Arg Pro Gly Ala Arg Ala

245 250 255

Leu Arg Leu Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe Leu

260 265 270

Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Cys Tyr His Glu Ala Pro Leu

275 280 285

Ala Pro Arg Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys Leu Thr

290 295 300

Tyr Gly Asn Ser Cys Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Thr Arg

305 310 315

Asn Tyr Arg Asp His Leu Arg Gly Arg Val Arg Gly Pro Gly Ser Gly

325 330 335

Gly Gly Arg Gly Pro Val Pro Ser Leu Glu Pro Arg Ala Arg Phe Glu

WO 02/14513

PCT/APN/16899

WO 02/14513

PCT/APN/16899

10/19

340 345 350

Arg Cys Sar Gly Arg Ser Leu Ser Ser Cys Ser Pro Gln Pro Thr Asp

355 360 365

Ser Leu Val Ala Pro Ala Ala Pro Arg Pro Ala Pro Glu Gly

5 370 375 380

Pro Arg Ala Pro Ala

385

<210> 12

10 <211> 36

<212> DNA

<213> Pig

<400> 12

ggccccctt ctgaatgtttt ctggaaataac tgtgtc 36

<400> 13

15 <210> 13

<211> 36

<212> DNA

<213> Bovine

<400> 13

ggaccctctt ctgaatgtttt ctggaaataac tgtgtc 36

<400> 14

25 <210> 14

<211> 122

<212> PRT

<213> Bovine

11/19

<400> 14

Met Tyr Lys Leu Val Ser Cys Cys Leu Leu Phe Ile Gly Ser Leu Asn

1 5 10 15

Pro Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Asp Ser Arg Gln Gln Ser Leu Gin

5 20 25 30

Leu Leu Ala Pro Glu Asp Val Arg Ser Thr Leu Asp Glu Leu Glu Arg

35 40 45

Ala Ser Leu Leu Gln Met Leu Pro Glu Met Ser Gly Ala Glu Thr Gly

50 55 60

Glu Gly Leu Arg Asn Thr Asp Pro Ile Thr Asn Ile Phe Tyr Pro Arg

65 70 75 80

Gly Asn Met Arg Lys Ala Phe Ser Gly Glu Asp Pro Lys Leu Phe Leu

85 90 95

Ser Asp Leu Leu Ser Arg Ile Arg Lys Gln Ser Lys Lys Arg Gly Pro

15 100 105 110

Ser Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

115 120

<210> 15

20 <211> 431

<212> DNA

<213> Bovine

<400> 15

25 atgataagc tggcgtccgt cgttttgtt ttcataatcc getctgtct

cttccgtcc ttgactccg gcaaggatgc cttgcgtctt tagcacgtta agattcaga

tcaactctgg atggatcgaa aaggacgttc cttctgtccaga tgctgcceaga gatgtcaggc

gcggagccatgg ggggggtttt tagggaccca gatccatctt ccacccatttt ttaaccacaa

ggaaaatcatgtt gaaatggcctt cttctggccaa ratccctaaggc ttttccctgag tgaccctttg

300

14/19

<400> 19
 Xaa His Gly Thr Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile
 1 5 10 14

5

<210> 20

<211> 51

<212> DNA

<213> Rat

10

<400> 20

caacgttgc aaccatggact gccccaga tgcttcgaa agtactgtat t

<210> 21

<211> 42

<212> DNA

<213> Rat

15

<400> 21

caacatggta ctgcgccaga atgtttcg aagtactgtat tt

<210> 22

<211> 403

<212> DNA

<213> Mouse

20

<400> 22

atggacagg tgcccttgc tgcgcgtc ttcatggacc ttctgaatcc acttgtgtcc

cttcctca cggatactgg tggatggatc ttccatggatc caggtgttgaa gaaatgtt

cttcggcgtc tggatggatc cggatggatc ggccctctgc agaccctgc tcagaccatg

<210> 24

15/19

ggcacggag cgggggggg ccgggggg gcaatgtcca gcaatggatc tcccaatcc 240
 cggggggca tggggggc ttccgtggg caaatctta acatgtact gatgtgttc 300
 ttggcaaaaa ccaggaaaca acatagcaa cacggggctg ccccaatgg 360
 tactggattt gatggatcac aatggatcac tgggtcttca gaa 403

5

<210> 23

<211> 123

<212> PRT

<213> Mouse

10

<400> 23

Met Asp Arg Val Pro Phe Cys Cys Leu Leu Phe Ile Gly Leu Leu Asn

1 5 10 15

Pro Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr Asp Thr Gly Glu Arg Thr Leu Glu

15 20 25 30

Leu Pro Val Leu Glu Glu Asp Ala Leu Arg Ala Leu Glu Glu Leu Glu

35 40 45

Arg Met Ala Leu Leu Glu Thr Leu Arg Gln Thr Met Gly Thr Glu Ala

50 55 60

Gly Glu Ser Pro Gly Glu Ala Gly Pro Ser Thr Glu Thr Pro Thr Pro

65 70 75 80

Arg Gly Ser Met Arg Lys Ala Phe Ala Gly Glu Asn Ser Asn Thr Val

85 90 95

Leu Ser Arg Leu Ala Arg Thr Arg Lys Glu His Lys Glu His Glu

105 110

Ala Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile

115 120

15/19

WO 02/14513

PCT/JP01/06499

WO 02/14513

PCT/JP01/06499

16/19

<211> 17

<212> PRT

<213> Mouse

5 <223> Xaa shows pyroglutamic acid or glutamine

<400> 24

Xaa His Lys Gln His Gly Ala Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile
6 10 14 16 17

10

<210> 25

<211> 51

<212> DNA

<213> Mouse

15

<400> 25

caacataagc aacacggggc tgccccagag tgcttcgtta atatacgcat t 51

10

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Rat

<400> 26

Thr Arg Lys Gln Arg Lys Gln His Gly Thr Ala Pro Glu Cys Phe Trp
1 5 10 15

Lys Tyr Cys Ile

20

<400> 27

Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln His Lys Gln Ile His Gly Ala Ala Pro
1 5 10 15

16/19

<210> 27

<211> 24

<212> PRT

<213> Rat

5

<400> 27

Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln Arg Lys Gln His Gly Thr Ala Pro

1 5 10 15

Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile

10 20 24

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Mouse

15

<400> 28

Thr Arg Lys Gln His Lys Gln His Gly Ala Ala Pro Glu Cys Phe Trp

1 5 10 15

Lys Tyr Cys Ile

20 20

<210> 29

<211> 24

<212> PRT

<213> Mouse

25

Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln His Lys Gln Ile His Gly Ala Ala Pro

1 5 10 15

18/19

Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile

20 24

<210> 30

<211> 60

<212> DNA

<213> Rat

<400> 30

accaggaaac nacgttaagca acacgggact gccccagaaat gttttggaa atactgcatt

60

<210> 31

<211> 72

<212> DNA

<213> Rat

<400> 31

cttttgggaa gaaccaggaa acaaacttaag caaacgttaag caaacggga ctggcccaaga atgtttctgg

60

aagtactcaa tt 72

20

<210> 32

<211> 60

<212> DNA

<213> Mouse

25

<400> 32

accggaaac acataaagca acacgggact gccccagaaat gttttggaa atactgcatt

60

<210> 33

19/19

<211> 72

<212> DNA

<213> Mouse

<210> 30

<211> 60

<212> DNA

<213> Rat

<210> 30

<211> 60

<212> DNA

<213> Rat

<400> 30

<211> 60

<212> DNA

<213> Rat

<210> 31

<211> 72

<212> DNA

<213> Human

<210> 34

<211> 33

<212> DNA

<213> Human

<210> 34

<211> 33

<212> DNA

<213> Human

<210> 31

<211> 72

<212> DNA

<213> Rat

<210> 32

<211> 60

<212> DNA

<213> Mouse

25

<210> 32

<211> 60

<212> DNA

<213> Mouse

accggaaac acataaagca acacgggact gccccagaaat gttttggaa atactgcatt

60

<210> 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/06899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
Int. Cl. C11N15/12, C07K4/47, G01N33/50, G01N33/15, A61K31/711, A61K31/00, A61K48/00, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/24, A61P31/00, A61K3/17, A61K3/04, A61P47/00, A61K31/55, C07D23/16, A61K31/055,	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification symbol followed by classification term) ; Maximum documentation searched (classification symbol followed by classification term) ; MEDLINE (STM) ; EMBL/DBSu/Genbank/PIR/Swissprot/Geneseq	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p>JICST PTIS (JICST), WIPI (DATALOG), BIOSIS (DATALOG), MEDLINE (STM), CAPLUS (STM), REGISTRY (STM) ; EMBL/DBSu/Genbank/PIR/Swissprot/Geneseq</p>	
D. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
<p>WO 99/40192 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 12 August, 1999 (12.08.99), 19-20, 27, 29</p> <p>Claims; pages 30 to 32</p> <p>BP 855052 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 19 August, 1998 (19.08.98), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29</p> <p>Claims; page 9, lines 28 to 40</p> <p>BP 430485 A2 (Ube Ind. Ltd.), 05 June, 1991 (05.06.91), 21-22</p> <p>4 JP 3-240189 A page 2, lines 4 to 6</p>	
E. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
<p>Claim(s) 30 to 32</p> <p>BP 533466 A1 (Glaxo Group Ltd.), 24 March, 1993 (24.03.93), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29</p> <p>6 US 515700 A & EP 105644 A</p> <p>6 US 6153420 A</p> <p>BP 855052 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 19 August, 1998 (19.08.98), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29</p> <p>6 JP 10-195176 A</p> <p>6 JP 10-195176 A</p> <p>Claims; page 9, lines 28 to 40</p> <p>BP 430485 A2 (Ube Ind. Ltd.), 05 June, 1991 (05.06.91), 21-22</p> <p>4 JP 3-240189 A page 2, lines 4 to 6</p>	

F. Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>*A document defining the present state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*B a earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*C document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited in establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*D document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*E document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	
<p>*F later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to establish the principal or secondary relevance of the invention</p> <p>*G document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*H document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*I & document member of the same patent family</p>	
Date of the actual completion of the international search report 25 October, 2001 (25.10.01) Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)	
Name and mailing address of the I/S/Japanese Patent Office PatentInfo No.	
Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/06899

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	BP 487071 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 27 May, 1992 (27.05.92), 5-141049 A
	6 US 5273974 A & JP 5-141049 A
	6 AU 9168045 A & CA 2055947 A
	6 CN 1062143 A & RU 2095361 B
	page 50, lines 50 to 57
X	EP 560235 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 15 September, 1993 (15.09.93), 21-24
	6 US 562234 A & JP 6-16676 A
	6 AU 9133803 A & CA 2091216 A
	6 CN 1078969 A
	page 51, lines 19 to 23
X	EP 607064 A2 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 27 July, 1994 (27.07.94), 21-24
	6 US 5327800 A & JP 7-206854 A
	6 AU 9453861 A & CA 2113603 A
	6 CN 1104211 A & US 5666466 A
	page 71, lines 23 to 30
X	BP 533466 A1 (Glaxo Group Ltd.), 24 March, 1993 (24.03.93), 21-22
	6 US 515693 A & JP 6-107649 A
	6 AU 934559 A & CA 2078506 A
	6 CN 1071922 A
	page 5, lines 23 to 30
P,A	WO 00/32627 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 08 June, 2000 (08.06.00), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29
	6 AU 200014112 A & EP 1136503 A
	6 JP 2001-128688 A
P,A	WO 01/04298 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29
	6 AU 200058484 A & JP 2001-69996 A
P,A	WO 01/66143 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), 1-10, 12-17, 19-20, 27, 29
	(Family: none)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP01/06899

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1. Claims Nos. 11,18,26,28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 11, 18, 26 and 28 pertain to methods for treatment and diagnosis of diseases and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (1) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim No.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim No.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

International Application No.	PCT/JP01/06899										
International Search Report											
<p>A. 公明の属する分野のうちの分類 (国際検索分類) (IPC)</p> <p>Int.Cl' C12N5/12, C07K44/47, G01K3/50, G01K3/15, A61K31/711, A61K39/00, A61K45/00, A61P25/00, A61P25/10, A61P25/22, A61P25/24, A61P3/00, A61K31/4716, C07D7/01/04, A61K31/55, C07D23/16, A61K31/4025, C07D20/732</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>Int.Cl' C12N5/12, C07K44/47, G01K3/50, G01K3/15, A61K31/711, A61K39/00, A61K45/00, A61K31/4715, A61K31/55, C07D23/16, A61K31/4025, C07D20/732</p>											
<p>(※小窓検索以外の検索で調査を行った分野に含まれるもの)</p>											
<p><input type="checkbox"/> 調査を行った小窓検索 (国際検索分類) (IPC)</p>											
<p><input type="checkbox"/> 調査を行った小窓検索 (国際検索分類) (IPC)</p>											
<p>(※小窓検索以外の検索で調査を行った分野に含まれるもの)</p>											
<p>国際検査で使用した電子データベースの名称、調査に使用した形態</p> <p>JICST777 (JIS), WPI (DIALOG), BIOSIS DIALOG, MEDLINE (STN), CARLUS (STN), REGISTRY (STN), RMBL, DBI, Gene bank / PIR, Swissprot/Genes etc</p>											
<p>C. 調査すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文獻のカタゴリー*</th> <th>引用文獻名 及び 前の箇所が調査するときは、その調査する範囲の番号</th> <th>調査する範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 9.9/40192 A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-2, 8月 1999 (1.2.0 8. 9. 9) & US 6.1.5.9.7.0.0 A & EP 1.0.5.6.8.4. A & US 6.1.3.3.4.2.0 A (請求項、第30～32頁参照)</td> <td>1-10, 12-17, 19-20, 21, 29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 8.5.9.0.5.2. A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-9, 8月 1998 (1.9.0.8.9.8) & US 5.8.5.1.7.9.8 & US 6.0.0.5.0.7.4 A & JP 1.0-2.9.5.3.7.6 A (請求項、第9頁28～40行参照)</td> <td>1-10, 12-17, 19-20, 21, 29</td> </tr> </tbody> </table>			引用文獻のカタゴリー*	引用文獻名 及び 前の箇所が調査するときは、その調査する範囲の番号	調査する範囲の番号	X	WO 9.9/40192 A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-2, 8月 1999 (1.2.0 8. 9. 9) & US 6.1.5.9.7.0.0 A & EP 1.0.5.6.8.4. A & US 6.1.3.3.4.2.0 A (請求項、第30～32頁参照)	1-10, 12-17, 19-20, 21, 29	X	EP 8.5.9.0.5.2. A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-9, 8月 1998 (1.9.0.8.9.8) & US 5.8.5.1.7.9.8 & US 6.0.0.5.0.7.4 A & JP 1.0-2.9.5.3.7.6 A (請求項、第9頁28～40行参照)	1-10, 12-17, 19-20, 21, 29
引用文獻のカタゴリー*	引用文獻名 及び 前の箇所が調査するときは、その調査する範囲の番号	調査する範囲の番号									
X	WO 9.9/40192 A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-2, 8月 1999 (1.2.0 8. 9. 9) & US 6.1.5.9.7.0.0 A & EP 1.0.5.6.8.4. A & US 6.1.3.3.4.2.0 A (請求項、第30～32頁参照)	1-10, 12-17, 19-20, 21, 29									
X	EP 8.5.9.0.5.2. A1 (SMITHLINE BECHAM CORPORATION) 1-9, 8月 1998 (1.9.0.8.9.8) & US 5.8.5.1.7.9.8 & US 6.0.0.5.0.7.4 A & JP 1.0-2.9.5.3.7.6 A (請求項、第9頁28～40行参照)	1-10, 12-17, 19-20, 21, 29									
<p><input type="checkbox"/> C欄の表記にも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パラントフミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文獻のカテゴリー 「A」 様に開示のある文獻ではなく、一般技術水準を示す「T」 様に開示された文獻であって「E」 様に開示された文獻又は公表された文獻であるが、国際出願時に提出されたものと同一の文獻のためしに引出されるもの 「I」 国際出願日の出願または特許であるが、国際出願時に提出されたものと同一の文獻のためしに引出されるもの 「L」 首先権主張による文獻を満足する文獻では他の文獻の発行以後に公表されたもの 「O」 特許による請求がなされたもの 「P」 国際出願日前で、かつ該先権の基礎となる出願 「Y」 特許による請求がなされたもの 「Z」 文書の種類を示す記号</p>											
<p>国際調査を完了した日 2.5. 10. 0.1 田嶋謙蔵報告の発送日 06.11.01</p>											
<table border="1"> <tr> <td>国際調査機関の名前及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP)</td> <td>特許検査官 (指揮のある職員) 監修係 100-8915</td> <td>4 H 9 4 5 3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">取次部長代理(印) 2001年7月7日</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">電話番号 03-3581-1101 内線 3446</td> </tr> </table>			国際調査機関の名前及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP)	特許検査官 (指揮のある職員) 監修係 100-8915	4 H 9 4 5 3	取次部長代理(印) 2001年7月7日			電話番号 03-3581-1101 内線 3446		
国際調査機関の名前及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP)	特許検査官 (指揮のある職員) 監修係 100-8915	4 H 9 4 5 3									
取次部長代理(印) 2001年7月7日											
電話番号 03-3581-1101 内線 3446											

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際特許登録番号		C(機械)、関連すると認められる文献	
引用文献の 該当する文書	該当する文書	引用文献の 該当する文書	該当する文書
X	EP 4 3 0 4 8 5 . A 2 (UBBE IND LTD) 5. 6月. 1 9 9 1 (0 5. 0 6. 9 1) & J P 3 - 2 2 0 1 8 9 A (第2頁4~6行参照)	EP 4 8 7 0 7 1 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2 7. 5月. 1 9 9 2 (2 7. 0 5. 9 2) & US 5 2 7 3 9 7 4 A & JP 5 - 1 4 0 1 4 9 A & AU 9 1 8 0 4 5 A & CA 2 0 5 5 9 4 7 A & CN 1 0 6 2 1 4 3 A & RU 2 0 9 5 3. 6 1 B (第50頁50~57行参照)	EP 5 6 0 2 3 5 5 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 5. 6月. 1 9 9 3 (1 6. 0 9. 9 3) & US 5 6 4 6 2 9 3 4 A & JP 6 - 1 6 6 6 7 6 A & AU 9 3 3 8 0 3 A & CA 2 0 9 1 2 1 6 A & CN 1 0 7 8 9 6 9 A (第54頁19~23行参照)
X.	EP 5 6 0 7 8 6 4 A 2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2 7. 3月. 1 9 9 4 (2 7. 0 7. 9 4) & US 5 5 2 7 8 0 0 A & JP 7 - 2 0 6 8 5 4 A & AU 9 4 5 3 8 6 1 A & CA 2 1 1 3 6 0 3 A & CN 1 1 0 4 2 1 1 A & US 5 6 8 6 4 6 A (第71頁23~30行参照)	EP 6 0 7 8 6 6 A 1 (GRAND GROUP LTD) 2 4. 3月. 1 9 9 3 (2 4. 0 3. 9 3) & US 5 3 5 6 8 9 3 A & JP 6 - 1 0 7 6 4 9 A & AU 9 2 2 4 6 2 9 A & CA 2 0 7 8 5 0 6 A & CN 1 0 7 1 9 2 2 A (第52頁23~30行参照)	WO 0 0 / 3 2 6 2 7 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 8. 6月. 2 0 0 0 (0 8. 0 6. 0 0) & AU 2 0 0 0 / 1 4 1 2 A & EP 1 1 3 6 5 0 3 A & J P 2 0 0 1 - 1 2 8 6 8 8 A
X	WO 0 1 / 0 4 2 9 8 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 8. 1月. 2 0 0 1 (1 8. 0 1. 0 1) & AU 2 0 0 0 / 5 4 8 4 A & J P 2 0 0 1 - 6 9 9 6 A	WO 0 1 / 6 6 1 4 3 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 3. 9月. 2 0 0 1 (1 3. 0 9. 0 1) (アミリードなし)	WO 0 0 / 3 2 6 2 7 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 8. 6月. 2 0 0 0 (0 8. 0 6. 0 0) & AU 2 0 0 0 / 1 4 1 2 A & EP 1 1 3 6 5 0 3 A & J P 2 0 0 1 - 1 2 8 6 8 8 A
PA	WO 0 1 / 0 4 2 9 8 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 8. 1月. 2 0 0 1 (1 8. 0 1. 0 1) & AU 2 0 0 0 / 5 4 8 4 A & J P 2 0 0 1 - 6 9 9 6 A	WO 0 1 / 6 6 1 4 3 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 3. 9月. 2 0 0 1 (1 3. 0 9. 0 1) (アミリードなし)	WO 0 0 / 3 2 6 2 7 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 8. 6月. 2 0 0 0 (0 8. 0 6. 0 0) & AU 2 0 0 0 / 1 4 1 2 A & EP 1 1 3 6 5 0 3 A & J P 2 0 0 1 - 1 2 8 6 8 8 A
PA	WO 0 1 / 0 4 2 9 8 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 8. 1月. 2 0 0 1 (1 8. 0 1. 0 1) & AU 2 0 0 0 / 5 4 8 4 A & J P 2 0 0 1 - 6 9 9 6 A	WO 0 1 / 6 6 1 4 3 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1 3. 9月. 2 0 0 1 (1 3. 0 9. 0 1) (アミリードなし)	WO 0 0 / 3 2 6 2 7 A 1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 8. 6月. 2 0 0 0 (0 8. 0 6. 0 0) & AU 2 0 0 0 / 1 4 1 2 A & EP 1 1 3 6 5 0 3 A & J P 2 0 0 1 - 1 2 8 6 8 8 A